

**(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. November 2003 (06.11.2003)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/091705 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 1/31, 1/28

Schönblick 43, 72076 Tübingen (DE). **EINSLE, Xaver** [DE/DE]; Entringer Strasse 4, 70597 Stuttgart (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04192

(74) Anwälte: BRISCH, Georg usw.; Leitzstrasse 45, 70469 Stuttgart (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. April 2003 (23.04.2003)

Stuttgart (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

AT, AU, BY, BE, BG, NL, DE, CT, GR, CR, CY, CZ, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Erfinder: BECKER, Harst-Dieter [DE/DE]; Im-

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)

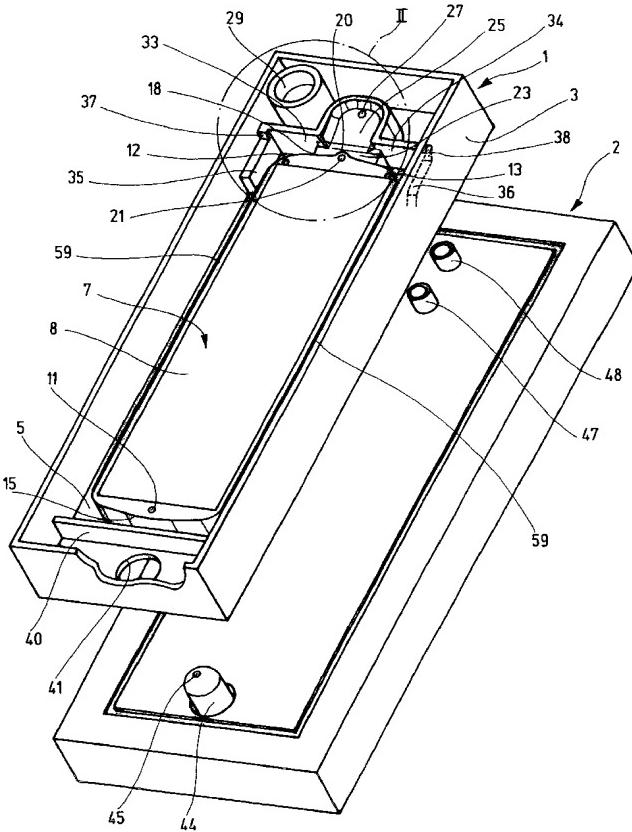
(72) Erfinder: BECKER, Horst, Dieter [DE/DE], im

GM, KE, ES, MW, MZ, SD, SE, SZ, TZ, US, ZM, ZW),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR MOISTENING OBJECTS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM BENETZEN VON OBJEKTE



(57) Abstract: The invention relates to a device and a method for moistening objects with a liquid, comprising a device (1) for supporting an object carrier which is arranged at a distance from a platform (7). In order to reduce the amount of required liquid, the object carrier is raised and lowered in relation to the platform (7) by means of a device (44).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Benetzen von Objekten mit einer Flüssigkeit mit einer Einrichtung (1) zum Tragen eines Objektträgers, der von einer Plattform (7) beabstandet ist. Um den Flüssigkeitsbedarf zu reduzieren, wird der Objektträger mit einer Einrichtung (44) relativ zur Plattform (7) angehoben oder abgesenkt.

WO 03/091705 A1



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("*Guidance Notes on Codes and Abbreviations*") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Vorrichtung und Verfahren zum Benetzen von ObjektenBeschreibung

- Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Benetzen von Objekten, insbesondere Materialien, mit einer Flüssigkeit,
- 5 die ein Nachweismittel oder eine zu isolierende Substanz enthalten kann, mit einer Einrichtung zum Tragen eines Objektträgers, der von einer Plattform beabstandet ist.

Die Vorrichtung kann sowohl zum Nachweis, beispielsweise unter Verwendung von Färbe-, Hybridisierungs-, Nucleinsäure-Protein-

10 Bindungs- oder Protein-Protein-Bindungsverfahren, als auch zur Isolierung von Strukturen und/oder Bestandteilen biologischer Materialien verwendet werden.

Gemäß einer Variante der Erfindung ist vorgesehen, dass an der Unterseite des Objektträgers Materialien, insbesondere biologische

15 Materialien, beispielsweise Gewebeproben, Zellen, Zellextrakte, Nukleinsäuren wie DNA, RNA, oder Oligonukleotide, Proteine einschließlich Peptide, Haptene, Antigene, Antikörper oder Fragmente davon punktuell oder in Form sogenannter Arrays aufgebracht werden. Erfindungsgemäß ist ebenfalls vorgesehen, dass an der Unter-

20 seite des Objektträgers auch Biochips, die die vorgenannten biologischen Materialien in fixierter Form aufweisen, angebracht werden können.

Die Unterseite des Objektträgers mit den Materialien ist in einem geringen Abstand zu der Plattform angeordnet. Der zwischen der Unterseite des Objektträgers und der Plattform gebildete Zwischenraum dient zur Aufnahme einer Flüssigkeit, die entweder ein oder mehrere Mittel enthält, die zum Nachweis der auf dem Objektträger aufgebrachten Materialien dienen, oder Substanzen, die unter Verwen-

dung der auf dem Objektträger aufgebrachten Materialien isoliert werden sollen.

Werden beispielsweise biologische Materialien wie Zellen oder Gewebeproben auf den Objektträger aufgebracht, kann die Flüssigkeit 5 beispielsweise Färbemittel enthalten, um spezifische Zellbestandteile oder -strukturen zu färben und so nachzuweisen. Die Flüssigkeit kann aber auch Nukleinsäuren wie DNA, RNA oder Oligonukleotide enthalten, die vorzugsweise in geeigneter Form markiert sind und die sich nach Inkontaktbringen mit den am Objektträger befindlichen Zel- 10 len oder Gewebeproben unter Hybridisierungsbedingungen an komplementäre Nukleinsäuren in den Zellen oder Gewebeproben anla-gern und so deren spezifischen Nachweis ermöglichen. Die erfin-dungsgemäße Vorrichtung kann also auch zur Durchführung von in 15 situ-Hybridisierungen verwendet werden. Die Flüssigkeit kann auch, vorzugsweise markierte, Antikörper oder geeignete Fragmente da-von enthalten, mit deren Hilfe ein spezifischer Nachweis von Protei-nen in den Zellen oder Gewebeproben möglich ist.

Werden an der Objektträger-Unterseite Nukleinsäuren wie RNA oder 20 DNA angebracht, kann die Flüssigkeit, vorzugsweise markierte, Oli-gonukleotide, RNA oder DNA enthalten, die unter Hybridisierungs-be dingungen mit komplementären Nukleinsäuren am Objektträger hybridisieren und so deren Nachweis ermöglichen. Die Flüssigkeit kann jedoch auch Proteine enthalten. Handelt es sich beispielsweise 25 um DNA-bindende Proteine, können diese nach Bindung an eine oder mehrere der am Objektträger befindlichen Nukleinsäuren, ins-besondere DNA, aus der Flüssigkeit isoliert werden.

Werden an der Unterseite des Objektträgers Proteine und/oder Pep-tide angebracht, so kann die Flüssigkeit beispielsweise Antikörper 30 enthalten, die einen spezifischen Nachweis von Proteinen ermög-li-chen. Die Flüssigkeit kann jedoch auch Proteine oder Peptide ent-halten, insbesondere solche, die an andere Proteine binden können.

In diesem Fall besteht einerseits die Möglichkeit, spezifische Proteine aus der Flüssigkeit zu isolieren, indem diese an geeignete Proteine am Objektträger binden. Andererseits lassen sich dadurch auch Proteine am Objektträger nachweisen, insbesondere wenn die in der 5 Flüssigkeit befindlichen Proteine oder Peptide in geeigneter Weise markiert sind.

Werden auf die Unterseite des Objektträgers Antikörper aufgebracht, können in der Flüssigkeit befindliche Antigene isoliert werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung gemäß Oberbegriff 10 des Patentanspruchs 1 und ein Verfahren gemäß Oberbegriff des Patentanspruchs 27 anzugeben, wobei der Flüssigkeitsverbrauch gegenüber herkömmlichen Vorrichtungen und Verfahren reduziert ist. Insbesondere soll ein vollständiges und blasenfreies Befüllen und Entleeren des Zwischenraums zwischen Plattform und Objektträger- 15 unterseite ermöglicht werden, und zwar sowohl für automatisierte und halbautomatisierte als auch für manuelle Anwendungen.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gemäß Patentanspruch 1 und ein Verfahren gemäß Patentanspruch 27 gelöst. Die übrigen Patentansprüche beschreiben vorteilhafte Ausgestaltungen der An- 20 meldungsgegenstände im Sinne der Aufgabenstellung.

Die beanspruchte Vorrichtung dient zum Benetzen, insbesondere zum Färben oder Hybridisieren, von biologischen Materialien, wie Gewebe, DNA/RNA, Biochips etc., mit einer Flüssigkeit. Die Vorrichtung ist mit einer Einrichtung zum Tragen eines Objektträgers aus- 25 gestattet, der von einer Plattform beabstandet ist. Durch eine in die Vorrichtung zum Benetzen integrierte Einrichtung wird es ermöglicht, den Objektträger relativ zu der Plattform oder die Plattform relativ zum Objektträger anzuheben und abzusenken. Im angehobenen Zustand des Objektträgers kann die benötigte Flüssigkeitsmenge in 30 die Vorrichtung eingebracht werden. Beim Absenken des Objektträ-

- gers wird die eingebrachte Flüssigkeit gleichmäßig in dem Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite verteilt. Ein mehrfaches Anheben und Absenken des Objektträgers ermöglicht es, verschiedene Flüssigkeiten miteinander zu vermischen.
- 5 Im abgesenkten Zustand des Objektträgers kann das zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite angeordnete, benetzte Gewebe mikroskopisch untersucht werden.

Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist durch eine Stützeinrichtung gekennzeichnet, auf welcher der Objektträger beim 10 Anheben und Absenken mit einer Seite oder einer Ecke zur Auflage kommt, wobei die gegenüberliegende Seite oder Ecke des Objektträgers auf der Einrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers aufliegt. Dadurch wird eine bewegliche Kippeinrichtung geschaffen, die ein reversibles Schwenken des Objektträgers um eine 15 seiner Seiten oder um eine Gerade, die durch eine seiner Ecken verläuft, ermöglicht. Die bewegliche Kippeinrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers gewährleistet einen sehr geringen Flüssigkeitsbedarf, was sich insbesondere bei der Verwendung teurerer Reagenzien positiv auswirkt. Die Stützeinrichtung und die Einrich- 20 tung zum Anheben und Absenken des Objektträgers sollten vorzugsweise im Randbereich des Objektträgers angreifen, damit das Gewebe an der Unterseite des Objektträgers im Betrieb der Vorrich- 25 tung nicht beschädigt wird. Der Objektträger kann sowohl um eine seiner kurzen als auch um eine seiner langen Seiten verschwenkt werden. Die Anhebe- und Absenkeinrichtung kann mechanisch, elektromagnetisch, elektrisch, pneumatisch oder hydraulisch ange- 30 trieben und betätigt werden. Insbesondere kann das Anheben und Absenken über Nocken, mit Hilfe von Federn oder durch eine schiefe Ebene gesteuert werden. Für eine manuelle Anwendung haben sich eine Nocken- und Dreheinrichtung und eine schiefe Ebene als beson- ders vorteilhaft erwiesen. Das Absenken des Objektträgers erfolgt aufgrund seines Eigengewichts, wobei auf ein langsames, ge-

steuertes Absenken zu achten ist. Der Absenkorgang beträgt vorzugsweise etwa zwei Sekunden.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Stützeinrichtung zwei Auflagepunkte oder -flächen für den Objektträger beim Anheben und Absenken aufweist. Die beiden Auflagepunkte oder -flächen der Stützeinrichtung gewährleisten eine definierte Auflage des Objektträgers auf der Stützeinrichtung beim Anheben und Absenken.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Auflagepunkte oder -flächen der Stützeinrichtung in einem Abstand voneinander angeordnet sind, der kleiner als die Länge der beim Anheben und Absenken daran aufliegenden Seite des Objektträgers ist. Dadurch wird gewährleistet, dass der Objektträger beim Anheben und Absenken sicher auf der Stützeinrichtung aufliegt.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Anhebe- und Absenkeinrichtung mindestens einen, insbesondere zwei Stößel umfasst, auf dem beziehungsweise denen der Objektträger beim Anheben und Absenken aufliegt und der beziehungsweise die im Wesentlichen senkrecht zu dem Objektträger hin und her bewegbar ist beziehungsweise sind. An dem zu dem Objektträger gerichteten freien Ende des Stößels kann ein Auflagepunkt oder eine Auflagefläche für den Objektträger beim Anheben und Absenken ausgebildet sein.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Plattform im abgesunkenen Zustand des Objektträgers im Wesentlichen parallel zu diesem angeordnet ist. Die Größe der Plattform ist an die Größe der zu benetzenden Oberfläche beziehungsweise des mit Flüssigkeit zu füllenden Zwischenraums zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerun-

- terseite angebracht. Die Größen für Biochip-Anwendungen sind überwiegend genormt, wohingegen für das Färben von Gewebe keine normierten Vorgaben vorliegen. Um den Flüssigkeitsverbrauch gering zu halten, kann die Oberfläche der Plattform beim Färben von
- 5 Gewebe deshalb kleiner sein, als für die Anwendung von Biochips. Die Plattform kann aus verschiedenen Materialien, zum Beispiel Edelstahl, Aluminium oder Kunststoff gebildet sein. Die Plattform kann auch aus einer Folie gebildet sein, die auf einen Rahmen gespannt ist.
- 10 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Plattform drei Auflagepunkte für den Objektträger im abgesenkten Zustand aufweist. Die drei Auflagepunkte gewährleisten eine stabile, statisch bestimmte Lagerung des Objektträgers im abgesenkten Zustand. Die Auflagepunkte haben die Form von Erhöhungen der Plattformoberfläche und bilden so Distanzmittel, die eine parallele Anordnung der Plattformoberfläche zu der Unterseite des Objektträgers im abgesenkten Zustand gewährleisten.
- 15 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass zwei der drei Auflagepunkte für den Objektträger im abgesenkten Zustand im Bereich der Seite des Objektträgers angeordnet sind, die beim Anheben und Absenken auf der Stützeinrichtung aufliegt. Diese Seite des Objektträgers wird nicht angehoben, sondern bildet die Schwenkachse beim Anheben und Absenken des Objektträgers. Die zwei Auflagepunkte sind innerhalb der Plattform angeordnet.
- 20 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass einer der drei Auflagepunkte für den Objektträger im abgesenkten Zustand im Bereich der Seite des Objektträgers angeordnet ist, die beim Anheben und Absenken des Objektträgers auf der Einrichtung zum Anheben und Absenken dessel-
- 25
- 30

ben aufliegt. Dieser Auflagepunkt ist im abgesenkten Zustand des Objektträgers oberhalb der Einrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers angeordnet. Die beiden anderen Auflagepunkte für den Objektträger im abgesenkten Zustand sind oberhalb der

5 Stützeinrichtung oder auf gleicher Höhe wie die Stützeinrichtung angeordnet. Dadurch wird gewährleistet, dass der Objektträger im abgesenkten Zustand nur auf den drei Auflagepunkten der Plattform aufliegt.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist
10 dadurch gekennzeichnet, dass die Plattformoberfläche seitlich von zwei parallelen Schienen begrenzt ist. Die Schienen können Auflageflächen für den Objektträger bilden. Die Schienen können aber auch eine geringere Höhe als die Auflagepunkte der Plattformoberfläche aufweisen. Die Schienen grenzen den Zwischenraum zwischen Platt-
15 formoberfläche und Objektträgerunterseite zur Umgebung hin ab. Dadurch wird ein Verdampfen der Flüssigkeit unter dem Objektträger zumindest reduziert.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist
20 dadurch gekennzeichnet, dass das im Bereich der Stützeinrichtung angeordnete Ende der Plattform spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildet ist. Diese Ausgestaltung des Plattformendes ermöglicht ein restloses Ablaufen beziehungsweise Abziehen der Flüssigkeit aus dem Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite beim Anheben des Objektträgers.

25 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass das im Bereich der Stützeinrichtung angeordnete Ende der Plattform mit mindestens einem Ablauf- oder Absaugloch ausgestattet ist. Durch dieses Loch kann die Flüssigkeit bei Bedarf abgesaugt werden. Das Loch hat vorzugsweise einen
30 Durchmesser von 0,5 bis 3 mm. Das Loch kann nicht nur zum Abführen, sondern auch zum Zuführen von Flüssigkeit verwendet werden.

Das Zu- und Abführen von Flüssigkeit erfolgt vorzugsweise im angehobenen Zustand des Objektträgers. Das Loch kann auch außerhalb der Plattform, und zwar etwas unterhalb der Plattform, angeordnet sein.

- 5 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Ablauf- oder Absaugloch an dem spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildeten Ende der Plattform im Bereich der Stützeinrichtung angeordnet ist. Beim Anheben des Objektträgers sammelt sich die in dem Zwischenraum zwischen
10 Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite befindliche Flüssigkeit an dem spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildeten Ende der Plattform. Das dort angeordnete Loch gewährleistet, dass die Flüssigkeit vollständig entfernt werden kann.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist
15 dadurch gekennzeichnet, dass das im Bereich der Einrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers angeordnete Ende der Plattform spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildet ist. Diese Gestaltungsform bewirkt, dass sich die Flüssigkeit beim Anheben des Objektträgers, aufgrund von Adhäsionskräften, gleichmäßig von
20 diesem Ende zu dem entgegengesetzten Ende der Plattform zurückzieht.
:

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist
dadurch gekennzeichnet, dass an dem der Stützeinrichtung zugewandten Ende der Plattform eine Pipettierfläche vorgesehen ist, die
25 teilweise von einem Teil der Unterseite des Objektträgers überdeckt wird. Dadurch wird erreicht, dass der Objektträger mit einem Ende oder einer Seite zumindest geringfügig über die Plattform hinausragt. Wenn Flüssigkeit in Tropfenform auf die Pipettierfläche aufgebracht wird, so kommt sie mit der darüber befindlichen Unterseite des Objektträgers in Kontakt und wird aufgrund von Adhäsionskräften in den Spalt zwischen der Unterseite des Objektträgers und der Plattform-

oberfläche eingezogen, wenn der Objektträger aus seiner angehobenen Stellung in die abgesenkte Stellung verschwenkt wird.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Pipettierfläche unterhalb der Plattformoberfläche angeordnet ist. Dadurch wird ein Aufnahmerraum für die Flüssigkeit zwischen der Pipettierfläche und einen Teil der Unterseite des Objektträgers geschaffen.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Pipettierfläche 0,3 bis 0,5 mm unterhalb der Plattformoberfläche angeordnet ist. Dieser Abstand zwischen Pipettierfläche und Plattformoberfläche hat sich bei im Rahmen der Erfindung durchgeföhrten Untersuchungen als besonders vorteilhaft erwiesen.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Plattform und der Pipettierfläche eine Stufe ausgebildet ist. Die Stufe beziehungsweise Kante verhindert, dass Flüssigkeit aus dem Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite über das Plattformende bis zu dem Objektträgerende auf dieser Seite zurückfließen kann. Dadurch wird sichergestellt, dass die Flüssigkeit vollständig über das an diesem Plattformende angeordnete Absaug- beziehungsweise Ablaufloch entfernt wird.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Pipettierfläche zur Plattform hingeneigt ausgebildet ist. Durch das Gefälle zur Plattform hin wird sichergestellt, dass die Flüssigkeit in den Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite gelangen kann.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass in der Pipettierfläche mindestens ein Loch zum Zu- und/oder Abführen von Flüssigkeit vorgesehen ist.

Dadurch wird gewährleistet, dass die Flüssigkeit über ein geeignetes Kanal- oder Schlauchsystem der Pipettierfläche automatisch, dosiert zugeführt werden kann.

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist
5 dadurch gekennzeichnet, dass die Plattform relativ zu der Einrichtung zum Tragen des Objektträgers schwenkbar ist. Dadurch wird auf einfache Art und Weise ein Anheben und Absenken der Plattform relativ zu dem Objektträger ermöglicht.

10 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass an der Einrichtung zum Tragen des Objektträgers ein Scharnier angebracht ist, durch das die Plattform zwischen dem angehobenen und dem abgesenkten Zustand schwenkbar ist. Das Scharnier kann zum Beispiel zwei Stifte umfassen, die mit der Plattform verbunden sind und jeweils in einem Lagerraum drehbar aufgenommen sind, das an der Einrichtung zum Tragen des Objektträgers angebracht ist.
15

20 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass an der Plattform ein Schwenkarm angebracht ist, mit Hilfe dessen die Plattform zwischen dem angehobenen und dem abgesenkten Zustand schwenkbar ist. Durch den Schwenkarm wird ein automatisches Anheben und Absenken der Plattform relativ zu dem Objektträger ermöglicht.

25 Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Plattform oberhalb der Einrichtung zum Tragen des Objektträgers angeordnet ist. Das zu untersuchende Objekt ist bei diesem Ausführungsbeispiel auf der Oberseite des Objektträgers angeordnet. Die Flüssigkeit zum Benetzen des zu untersuchenden Objekts wird in den Zwischenraum zwischen der Unterseite der Plattform und der Oberseite des Objektträgers eingebrach.
30

Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass im Randbereich der Plattform ein Pippettierkanal vorgesehen ist, durch den die Flüssigkeit auf den Objektträger aufgebracht und von dem Objektträger entfernt werden kann. Die Flüssigkeit wird im angehobenen Zustand der Plattform auf den Objektträger aufgebracht und von dem Objektträger entfernt. Bei Absenken der Plattform relativ zu dem Objektträger verteilt sich die Flüssigkeit gleichmäßig in dem Zwischenraum zwischen der Unterseite der Plattform und der Oberseite des Objektträgers.

10 Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Einrichtung zum Tragen des Objektträgers zwei Schienen umfasst, auf denen die Längsseitenränder des Objektträgers zur Auflage kommen können. Die Schienen gewährleisten eine sichere und stabile Auflage des Objektträgers auf der Einrichtung zum Tragen des Objektträgers.

Die oben angegebene Aufgabe ist bei einem Verfahren zum Benetzen, insbesondere zum Färben oder Hybridisieren, von biologischen Materialien, wie Gewebe, DNA, RNA, Biochips etc., mit einer Flüssigkeit, dadurch gelöst, dass der Objektträger relativ zu der Plattform bewegt, insbesondere verschwenkt wird, um die Flüssigkeit gleichmäßig zwischen Objektträger und Plattform zu verteilen beziehungsweise zu entfernen. Im abgesenkten Zustand des Objektträgers ist die Objektträgerunterseite parallel zur Plattformoberfläche angeordnet. Alternativ kann der Objektträger an dem dem Absaugloch gegenüberliegenden Ende bis auf die Plattform abgesenkt werden, sofern der vordere Auflagepunkt nicht weggelassen wird. Dadurch entsteht ein negativer Winkel und hat zur Folge, dass das Flüssigkeitsvolumen weiter reduziert wird. Beim Verschwenken des Objektträgers um eine seiner Seiten oder Ecken wird die Flüssigkeit durch Adhäsionskräfte zum verjüngten Ende des Spalts zwischen der Plattform und der Unterseite des Objektträgers zurückgeführt. Im angehobenen Zustand des Objektträgers kann Flüssigkeit an dem

sich verjüngenden Ende des Spalts zugeführt werden. Beim Absenken des Objektträgers verteilt sich Flüssigkeit ausgehend von dem spitzen Ende des Spalts über den gesamten Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite. Im abgesenkten Zustand des Objektträgers ist der Zwischenraum vollständig gefüllt. Wenn der Objektträger wieder angehoben wird, also um dieselbe Seite wie beim Absenken verschwenkt wird, zieht sich die Flüssigkeit aus dem Zwischenraum wieder zu dem spitzen Ende des keilförmigen Spalts zurück. Die Verschwenkgeschwindigkeit muss so wohl beim Anheben als auch beim Absenken des Objektträgers gesteuert werden. Zu Beginn des Anhebens ist die Verschwenkgeschwindigkeit etwas reduziert und beträgt etwa zwei Sekunden für 5 mm. Dadurch wird ein Abreißen des Flüssigkeitsfilms zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite vermieden. Durch ein mehrmaliges Anheben und Absenken des Objektträgers können verschiedene Flüssigkeiten in dem Zwischenraum zwischen Objektträgerunterseite und Plattformoberfläche vermischt werden. Auch beim Reinigen der Objektträgerunterseite und der Plattformoberfläche hat sich ein mehrfaches Anheben und Absenken des Objektträgers unter Einbringung von Reinigungsflüssigkeit in den Zwischenraum als vorteilhaft erwiesen.

Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass der Objektträger beim Anheben und Absenken um 1° bis 25°, insbesondere um 8° bis 10° verschwenkt wird. Diese Verschwenkwinkel haben sich bei im Rahmen der vorliegenden Erfindung durchgeführten Untersuchungen als besonders vorteilhaft erwiesen.

Weitere Vorteile, Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung, in der unter Bezugnahme auf die Zeichnung verschiedene Ausführungsbeispiele im Einzelnen beschrieben sind. Es zeigen:

- Figur 1 eine Explosionsdarstellung einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Einrichtung zum Anheben eines Objekträgers an einem seiner kurzen Seiten;
- 5 Figur 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus Figur 1, der in Figur 1 mit II bezeichnet ist;
- Figur 3 ein Detail aus Figur 1 in Schnittdarstellung;
- Figur 4 eine Variante des Oberteils der in Figur 1 dargestellten Ausführungsform in einer perspektivischen Ansicht schräg von oben;
- 10 Figur 5 das Oberteil aus Figur 4 im umgedrehten Zustand;
- Figur 6 eine Draufsicht des in Figur 4 dargestellten Oberteils;
- Figur 7 die Ansicht eines Schnitts entlang der Linie VII-VII in Figur 6;
- 15 Figur 8 das Oberteil einer zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer perspektivischen Ansicht schräg von vorne;
- Figur 9 eine Draufsicht des in Figur 8 dargestellten Oberteils;
- Figur 10 das zu dem in den Figuren 8 und 9 dargestellten Ober-
20 teil passende Unterteil in einer perspektivischen An-
sicht schräg von vorne;
- Figur 11 das in den Figuren 8 und 9 dargestellte Oberteil im zu-
sammengebauten Zustand mit dem in Figur 10 darge-
stellten Unterteil in einer perspektivischen Ansicht
25 schräg von vorne;

- Figur 12 die Vorrichtung aus Figur 11 mit einem aufgelegten Objektträger;
- Figur 13 eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer perspektivischen Ansicht schräg von vorne;
- 5 Figur 14 das Oberteil der in Figur 13 dargestellten Vorrichtung in Alleinstellung in einer perspektivischen Ansicht schräg von vorne;
- Figur 15 das Oberteil aus Figur 14 in der Draufsicht;
- 10 Figur 16 die Ansicht eines Schnitts entlang der Linie XVI-XVI in Figur 15;
- Figur 17 das Oberteil einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in der Draufsicht;
- 15 Figur 18 die Ansicht eines Schnitts entlang der Linie XVIII-XVIII in Figur 17;
- Figur 19 das in den Figuren 17 und 18 dargestellte Oberteil in einer perspektivischen Ansicht schräg von vorne;
- Figur 20 eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in der Seitenansicht;
- 20 Figur 21 die Vorrichtung aus Figur 20 in der Ansicht eines Schnitts entlang der Linie XXI-XXI in Figur 22;
- Figur 22 die Vorrichtung aus Figur 20 in der Draufsicht und
- Figur 23 eine perspektivische Darstellung der Vorrichtung aus Figur 20.

Die in Figur 1 perspektivisch in Explosionsdarstellung gezeigte Vorrichtung zeigt ein Oberteil 1 und ein Unterteil 2 einer Vorrichtung zum Benetzen von Objekten, die auf der Unterseite von Objektträgern angeordnet sind. Das Oberteil 1 wird von einem rechteckigen Rahmen 3 mit einem Boden 5 gebildet. Darüber hinaus ist das Oberteil 1 mit einer Plattform 7 ausgestattet, die eine rechteckförmige Reaktionsfläche 8 aufweist.

5

Auf der Oberfläche der Plattform 7 erheben sich drei Auflagepunkte 11, 12 und 13. Der Auflagepunkt 11 ist an einem gerundeten Ende 10 15 der Plattform 7 angeordnet. Die beiden Auflagepunkte 12 und 13 sind an einem gerundeten Ende 18 der Plattform 7 angeordnet, das dem gerundeten Ende 15 entgegengesetzt ist. Zwischen den beiden gerundeten Enden 15 und 18 der Plattform 7 erstreckt sich die 15 rechteckförmige Reaktionsfläche 8. An einer kurzen Seite der Reaktionsfläche 8 ist der Auflagepunkt 11 etwa mittig angeordnet. An der entgegengesetzten kurzen Seite der Reaktionsfläche 8 sind die beiden Auflagepunkte 12 und 13 etwa jeweils am Ende der zugehörigen Seite angeordnet.

An dem gerundeten Ende 18 der Plattform 7 ist ein im Wesentlichen 20 halbkreisförmiger Vorsprung 20 ausgebildet, der ein Absaugloch 21 einfasst, das sich quer durch die Plattform 7 erstreckt. Das Absaugloch 21 dient dazu, Flüssigkeit von der Reaktionsfläche 8 abzuziehen.

An dem gerundeten Ende 18 ist an der Plattform 7 eine Stufe 23 25 ausgebildet, die in eine Pipettierfläche 25 übergeht. Die Pipettierfläche 25 weist eine im Wesentlichen rechteckförmige Grundfläche auf, deren von der Stufe 23 abgewandte Enden abgerundet sind. Außerdem ist die Pipettierfläche 25 schräg zur Plattform 7 hin geneigt. Am oberen Ende der Pipettierfläche 25 ist eine Zuführöffnung 27 für 30 Flüssigkeit angeordnet.

Auf der, in der Draufsicht betrachtet, linken Seite der Pipettierfläche 25 ist in einer Ecke des Rahmens 3 ein im Wesentlichen kreiszylindertelförmiges Reservoir 29 für Flüssigkeit angeordnet. Das Reservoir 29 dient zur flüssigkeitsdichten Aufnahme der Flüssigkeit und
5 ist im Transportzustand, beispielsweise durch eine Folie, verschlossen. Vor Gebrauch kann die Folie entfernt und die in dem Reservoir 29 enthaltene Flüssigkeit mit Hilfe einer Pipette auf die Pipettierfläche 25 geträufelt werden.

In der ausschnittsweisen Vergrößerung in Figur 2 sieht man deutlich,
10 dass die Pipettierfläche 25 durch eine Einfassungswand 32 begrenzt wird, die, in der Draufsicht betrachtet, im Wesentlichen U-förmig ausgebildet ist. Von den Enden der Einfassungswand 32 gehen gerade Verbindungswände 33 und 34 aus, die parallel zu den kurzen Seiten der rechteckförmigen Reaktionsfläche 8 angeordnet sind. Die
15 freien Enden der Verbindungswände 33 und 34 sind rechteckförmig abgewinkelt und verlaufen parallel zu den Längsseiten der rechteckförmigen Reaktionsfläche 8. Die abgewinkelten Enden der Verbindungswände 33 und 34 bilden Stützflächen 35 und 36 für einen Objekträger beim Anheben und Absenken. Die Stützflächen 35 und 36 sind maximal genauso hoch wie die Auflagepunkte 12 und 13. Darüber hinaus sind an den abgewinkelten Enden der Verbindungswände 33 und 34 Anschlagflächen 37 und 38 für einen Objekträger
20 beim Anheben und Absenken ausgebildet, die ein unerwünschtes Verschieben des Objekträgers beim Anheben und Absenken verhindern.
25

In Figur 1 sieht man, dass an dem gerundeten Ende 15 der Plattform 7 ein Steg 40 zur Verstärkung des Rahmens 3 ausgebildet ist. Auf der der Plattform 7 abgewandten Seite des Steges 40, der quer in dem Rahmen 3 angeordnet ist, ist in dem Boden 5 ein Durchgangsloch 41 ausgespart. Das Durchgangsloch 41 ermöglicht den Durchtritt eines Stoßels 44, der hin und her bewegbar in dem Unterteil 2 geführt und angetrieben ist. An dem freien Ende des Stoßels 44 ist

eine punktförmige Auflagefläche 45 für ein Ende eines (nicht dargestellten) Objektträgers vorgesehen. Der Stößel 44 dient dazu, einen auf den Auflagepunkten 11 bis 13 der Plattform 7 aufliegenden Objektträger an einem Ende anzuheben.

- 5 An dem dem Stößel 44 entgegengesetzten Ende des Unterteils 2 sind zwei Kupplungsteile 47 und 48 ausgebildet. Das Kupplungsteil 47 dient dazu, eine flüssigkeitsdichte Verbindung zu dem Absaugloch 21 herzustellen, das an dem gerundeten Ende 18 der Plattform 7 ausgebildet ist. Das Kupplungsteil 48 dient dazu, eine flüssigkeitsdichte Verbindung zu der Zuführöffnung 27 herzustellen, die in der Pipettierfläche 25 ausgebildet ist.
- 10

In Figur 3 ist vergrößert und im Schnitt dargestellt, wie die an dem Unterteil 2 vorgesehenen Kupplungsteile 47 und 48 mit dem Oberteil 3 gekoppelt sind. An dem Oberteil 1 ist jeweils ein Einstechteil 50 ausgebildet, das in eine komplementär ausgebildete Öffnung 51 des jeweiligen Kupplungsteils 47, 48 eingreifen kann. Sowohl das Einstechteil 50 als auch die Öffnung 51 sind leicht konisch ausgebildet, um eine flüssigkeitsdichte Verbindung zwischen den beiden Teilen im zusammengebauten Zustand zu gewährleisten.

- 20 In den Figuren 4 und 5 ist ein Oberteil 1' perspektivisch dargestellt, das ähnlich wie das Oberteil 1 der in Figur 1 dargestellten Vorrichtung ausgebildet ist. Gleiche Teile sind mit gleichen Bezugszeichen versehen, so dass insofern auf die Beschreibung zu Figur 1 verwiesen wird.
- 25 Bei dem in den Figuren 4 und 5 dargestellten Oberteil 1' sind in der Nähe der Pipettierfläche 25 nicht nur ein Reservoir, sondern mehrere Reservoirs 52, 53, 54 und 55 für verschiedene Flüssigkeiten ausgebildet. Die Reservoirs 52 und 55 sind seitlich neben der Pipettierfläche 25 angeordnet. Auf der der Plattform 7 abgewandten Seite der
- 30 Pipettierfläche 25 ist ein Mischnapf 57 ausgebildet, in dem verschie-

dene Flüssigkeiten miteinander vermischt werden können bevor sie auf die Pipettierfläche 25 aufgebracht werden. Die Reservoirs 53 und 54 sind seitlich des Mischnapfes 57 angeordnet. In die Reservoirs werden vorbereitete, dosierte Mengen von beispielsweise gelabelten
5 ISH-Sonden oder Antikörper eingelagert und erst bei der konkreten Anwendung durch den Pipettierroboter entnommen.

- In den Figuren 6 und 7 sieht man, dass das in der Draufsicht und im Schnitt dargestellte Oberteil 1', ebenso wie das in Figur 1 dargestellte Oberteil 1', einstückig ausgebildet ist. Das Oberteil 1, 1' wird vorzugsweise aus Kunststoff im Spritzgießverfahren hergestellt. Die Plattform 7 kann auf ihrer Unterseite konvex ausgebildet sein, um einen gleichmäßigen Wärmeübergang von einer Heizplatte auf die Plattform zu gewährleisten, wenn die Plattform mit ihrer konvexen Unterseite auf die Heizplatte gepresst wird.
10
15 Die Plattform 7 kann aus verschiedenen großen Flächen bestehen, deren Größen je nach Anwendung definiert werden können. Beispielsweise sind für Biochip-Anwendungen international normierte Größen vorgegeben, während für das Färben von Geweben keine standardisierten Vorgaben bestehen. Um den Reagenzienverbrauch so gering wie möglich zu halten, kann die Plattformoberfläche bei
20 Gewebeuntersuchungen deshalb kleiner sein als bei der Anwendung von Biochips.

Die Reaktionsfläche 8 ist bei den in den Figuren 1 bis 7 dargestellten Ausführungsformen etwas kleiner als ein Objektträger ausgebildet.
25 Der (nicht dargestellte) Objektträger liegt im abgesenkten Zustand auf den Auflagepunkten 11 bis 13, die aus der Oberfläche der Plattform 7 herausragen. Mit einer kurzen Seite liegt der Objektträger sowohl im abgesenkten als auch im angehobenen Zustand an den Anschlagflächen 37 und 38 an, wobei der Objektträger etwa über das
30 zugehörige Plattformende hinausragt. Das entgegengesetzte Ende des Objektträgers ragt weiter über das zugehörige Ende der Platt-

form 7 hinaus. Das weiter überstehende Ende des Objektträgers ist im abgesenkten Zustand oberhalb des Stößels 41 angeordnet. Im nicht angehobenen Zustand des Objektträgers tragen die Auflagepunkte 11 bis 13 den Objektträger.

- 5 Wenn der Stößel 44 (siehe Figur 1) aus dem Unterteil 2 herausgefahren wird, kommt die punktförmige Auflagefläche 45 des Stößels 44 an der Unterseite des Objektträgers zur Anlage. Beim weiteren Herausfahren des Stößels 44 hebt der Objektträger zunächst von dem Auflagepunkt 11 an einem Ende der Plattform 7 ab. Wenn der
- 10 Stößel 44 weiter aus dem Unterteil 2 herausfährt, hebt der Objektträger auch von den Auflagepunkten 12 und 13 ab und kommt zur Auflage auf den Stützflächen 35 und 36, die maximal genau so hoch wie die Auflagepunkte 12 und 13 sind. Im angehobenen Zustand des Objektträgers kann sich die auf der Plattform befindliche Flüssigkeit
- 15 bis zu dem Absaugloch 21 zurückziehen und kann dadurch vollständig abgesaugt werden.

Die Auflagepunkte 11 bis 13 für den Objektträger an der Plattform 7 dienen dazu, eine parallele Anordnung der Reaktionsfläche 8 zu der Unterseite des Objektträgers aufrechtzuerhalten. Wenn der Spalt 20 des Zwischenraums zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite mit einer oder mehreren Flüssigkeiten gefüllt wird, können die gewünschten biochemischen und chemischen Reaktionen hervorgerufen werden.

Das Absaugloch 21 kann auch als Einlaufloch benutzt werden. Darüber hinaus können neben dem Absaugloch 21 links oder rechts davon ein oder mehrere Löcher angebracht werden, welche die Funktionen "Befüllen" oder "Absaugen" erfüllen können. Bei Gewebefärbungen ist es besonders vorteilhaft, wenn zusätzlich zu der Absaugöffnung 21 ein weiteres Loch in der Plattform 7 angebracht wird, durch welches Entparaffinierungslösungen zu- oder abgeführt werden können. Ein separates Absaugen der Entparaffinierungslösun-

gen ist deshalb von besonderem Vorteil, weil normalerweise die Absaugschläuche durch das sich nach dem Entwachsen in der Entparaffinierungsflüssigkeit befindliche Paraffin die Schläuche verstopft. Auch das Absaugloch 21 könnte durch die Entparaffinierungsflüssigkeit verstopft werden, was eine weitere Behandlung des Gewebe-
5 schnitts verhindern würde.

In Figur 7 sieht man, dass die Pipettierfläche 25 zur Plattform 7 hin geneigt ausgebildet ist. Ein Teil der Pipettierfläche 25 ist etwas unterhalb der Reaktionsfläche 8 angeordnet. Die Pipettierfläche 25
10 dient zur Aufnahme von Flüssigkeit in Tropfenform, die, sobald sie mit der überstehenden Unterseite des Objektträgers in Kontakt kommt, über die Stufe 23 in den Spalt zwischen der Oberfläche der Plattform 7 und der Unterseite des Objektträgers durch Kapillarkräfte komplett eingezogen wird. Die Pipettierfläche 25 ist an einem Ende
15 der Plattform 7 angeordnet und liegt vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mm tiefer als die Plattform 7. Die Pipettierfläche 25 kann auch parallel zur Oberfläche der Plattform 7 angeordnet sein.

In den Figuren 1 und 2 ist angedeutet, dass die Plattform 7 seitlich auch mit jeweils einer Schiene 59 ausgestattet sein kann. Die Schienen können als Alternative zu den Auflagepunkten 11 bis 13 dienen.
20 Die Schienen dienen zusätzlich als Barriere gegen das Entweichen von Flüssigkeiten, die durch Erhitzen verdampfen können. Die Schienen können auch zusätzlich zu den Auflagepunkten 11 bis 13 vorgesehen werden und eine geringere Höhe als diese aufweisen.

25 Bei einer automatisierten Anwendung der Vorrichtung, die auch als Hybridisierungskammer bezeichnet wird, sind die Funktionen Heizen/Kühlen und Flüssigkeitshandling zu gewährleisten. Deshalb ist ein Arretierungsmechanismus zwischen dem Oberteil 1 und dem Unterteil 2 vorgesehen, der ein Anpressen der Unterseite der Plattform auf das Unterteil 2 ermöglicht und gleichzeitig die Kupplungssteile 47, 48 und 50 miteinander in Verbindung hält. In das Unterteil 2
30

sind ein Antrieb und ein Steuerungsmechanismus für die Bewegung des Stößels 44 integriert. Die Arretierung zwischen Oberteil 1 und Unterteil 2 kann über den Anpressdruck der Seitenwände, eine Klammer-/Haltekonstruktion, eine Klammer-Rasterhaltung oder einen Schiebe-Mechanismus an den Seitenwänden erfolgen.

In den Figuren 8 und 9 ist ein Oberteil 60 gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt. An dem Oberteil 60 ist eine Plattform 61 mit einer Reaktionsfläche 62 ausgebildet. Die Plattform 61 weist zwei gerundete Enden 63 und 64 auf. Auf der Plattform 61 sind drei Auflagepunkte 66, 67 und 68 für einen Objektträger im abgesenkten Zustand vorgesehen. Außerdem ist an dem angerundeten Ende 64 ein Absaugloch 70 für Flüssigkeit vorgesehen.

Das Oberteil 60 weist einen Ansatz 72 mit einer Pipettierfläche 73 auf. Die Pipettierfläche 73 ist zu der Plattform 61 hin geneigt und, zumindest teilweise, unterhalb der Reaktionsfläche 62 angeordnet.

An dem Oberteil 60 sind seitlich zwei Griffleisten 75 und 76 ausgebildet, die aus dem Oberteil 60 herausragen. Das Oberteil 60 ist einstückig aus Kunststoff, beispielsweise im Spritzgießverfahren, hergestellt.

In Figur 10 ist ein Unterteil 80 perspektivisch dargestellt, das zu dem in den Figuren 8 und 9 dargestellten Oberteil 60 passt. Das Unterteil 80 hat die Form einer quadratischen Platte, auf der zentral eine Heizplatte 81 angeordnet ist. Außerhalb der Heizplatte 81 sind in dem Unterteil 80 zwei Stößel 83 und 84 hin und her bewegbar aufgenommen. Die Stößel 83 und 84 sind auf einer Seite der Heizplatte 81 an den Ecken dieser angeordnet. An der entgegengesetzten Seite der Heizplatte 81 sind zwei Stützen 86 und 87 für den Objektträger beim Anheben und Absenken vorgesehen. An den Stützen 86 und 87 sind horizontal angeordnete Stützflächen 88 und 89 für einen

Objektträger beim Anheben und Absenken ausgebildet. Außerdem sind an den Stützen 86 und 87 vertikal angeordnete Anschlagflächen 90 und 91 für den Objekträger ausgebildet.

5 In Figur 11 sieht man das Oberteil 60 und das Unterteil 80 im zusammengebauten Zustand. Das Oberteil 60 ist mit der Plattform 61 oberhalb der Heizplatte angeordnet. Die Befestigung des Oberteils 60 auf dem Unterteil 80 erfolgt beispielsweise durch eine Schnappverbindung.

10 In Figur 12 ist dargestellt, wie ein Objektträger 94 auf der in Figur 11 dargestellten Vorrichtung aufliegt. Im abgesenkten Zustand liegt der Objektträger 94 nur auf den Auflagepunkten 66 bis 68 der Plattform 61 auf. Beim Anheben des Objektträgers durch die Stößel 83 und 84 hebt dieser von den Auflagepunkten 66 bis 68 ab und kommt zur Auflage auf den an den Stützen 86 und 87 ausgebildeten Stützflächen 88 und 89.

15 Die in Figur 12 dargestellte Vorrichtung unterscheidet sich von den in den Figuren 1 bis 7 dargestellten Ausführungsformen dadurch, dass der Objektträger 94 nur mit einem relativ kleinen Abschnitt auf der Plattform 61 aufliegt. Dadurch kann das für die Untersuchung erforderliche Flüssigkeitsvolumen noch einmal erheblich reduziert werden, zum Beispiel auf ein Volumen von 25 bis 50 µl. Mit abnehmender Plattformgröße reduziert sich jedoch auch der Abstand zwischen den Auflagepunkten auf der Plattform. Das kann dazu führen, dass die Lagerung des Objektträgers auf der Plattform allein instabil wird.

20 25 In Figur 13 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel mit einem ähnlichen Oberteil 60' wie in Figur 12 dargestellt. Das Oberteil 60' ist auf einem rechteckförmigen Unterteil 80' angebracht. Das Unterteil 80' ist rechteckförmig und sowohl länger als auch breiter als der Objektträger 94 ausgebildet. Auf dem Unterteil 80' sind zwei U-förmige Tragelemente 95 und 96 angeordnet, die jeweils zwei Schenkel aufwei-

sen. An beiden Schenkeln der U-förmigen Tragelemente 95 und 96 sind Auflageschienen 97 vorgesehen, die Auflageflächen für die Enden des Objektträgers 94 bilden. Die beiden U-förmigen Tragelemente 95 und 96 sind auf beiden Seiten des Oberteils 60' angeordnet und so voneinander beabstandet, dass der Objektträger 94 in Längsrichtung verschoben werden kann. Durch die Verschiebbarkeit des Objektträgers 94 auf den Tragelementen 95 und 96 wird gewährleistet, dass unterschiedliche Abschnitte des Objektträgers 94 über dem Oberteil 60' angeordnet werden können. Der Objektträger 94 kann also auf der Plattform des Oberteils 60' verschoben werden.

In den Figuren 14 bis 16 ist das Oberteil 60' in verschiedenen Ansichten dargestellt. Da das Oberteil 60' dem in den Figuren 8 und 9 dargestellten Oberteil 60 ähnelt, sind zur Vereinfachung gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen versehen. Bezuglich der bei beiden Ausführungsformen gleichen Teile wird auf die Beschreibung zu den Figuren 8 und 9 verwiesen. Bei dem in den Figuren 14 bis 16 dargestellten Oberteil 60' ist die Pipettierfläche 73 mit einer Zuführöffnung 98 für Flüssigkeit ausgestattet. Die Zuführöffnung 98 ist im oberen Bereich der Pipettierfläche 73 angeordnet, um ein Herabfließen der eingebrochenen Flüssigkeit auf der zur Plattform 61 hin geneigten Pipettierfläche 73 zu gewährleisten.

Bei dem in den Figuren 14 bis 16 dargestellten Oberteil 60' sind die Plattform 61 und der Ansatz 72 über einen Boden 100 mit einem Rahmen 101 verbunden. Der Rahmen ist rechteckförmig ausgebildet und im Bereich des Ansatzes 73 an dessen Gestalt angepasst. An den Eckpunkten des Rahmens 101 sind Stützen 102, 103, 104 und 105 ausgebildet. Die Stützen 102 und 103 sind mit Stützflächen 106 und 107 ausgestattet, die im Normalbetrieb jedoch nicht benutzt werden, da der Objektträger auf dieser Seite des Oberteils 60' im abgesenkten Zustand auf dem Auflagepunkt 66 der Plattform 61 aufliegt. Beim Anheben des Objektträgers entfernt sich dieser von den Stützflächen 106 und 107, so dass der Objektträger auch beim An-

heben nicht auf den Stützflächen 106 und 107 aufliegt. Außerdem sind an den Stützen 102 und 103 Anschlagflächen 108 und 109 für den Objektträger ausgebildet.

- An den Stützen 104 und 105 sind Stützflächen 110 und 111 ausgebildet, auf denen der Objektträger beim Anheben desselben aufliegt. Darüber hinaus sind an den Stützen 104 und 105 Anschlagflächen 112 und 113 für den Objektträger ausgebildet, die zusammen mit den Anschlagflächen 108 und 109 ein Verschieben des Objektträgers in Querrichtung verhindern.
- 10 In den Figuren 17 bis 19 ist das Oberteil einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung in verschiedenen Ansichten dargestellt. Das Oberteil weist eine Plattform 170 auf, oberhalb der ein Objektträger angeordnet werden kann. Der Zwischenraum zwischen der Plattform 170 und der Unterseite des (nicht dargestellten) Objektträgers kann über eine Pipettierfläche 175 mit Flüssigkeit versorgt werden. Die Flüssigkeit kann entweder mit Hilfe einer Pipette auf die Pipettierfläche 175 aufgebracht werden oder über eine Zuführöffnung 177, die in der Pipettierfläche 175 vorgesehen ist. Die Pipettierfläche 175 verläuft schräg geneigt zur Plattform 170, wobei 15 das der Plattform 170 zugewandte Ende der Pipettierfläche 175 etwas unterhalb der Plattformoberfläche angeordnet ist. Zwischen der Pipettierfläche 175 und der Plattform 170 ist eine Rinne 179 ausgebildet, in deren Mitte eine Abführöffnung 180 für Flüssigkeit vorgesehen ist. Die Abführöffnung 180 hat einen Durchmesser von etwa 20 1 mm. Die Anordnung und Gestaltung der Abführöffnung 180 hat den Vorteil, dass die abzuführende Flüssigkeit ohne die Verwendung 25 einer zusätzlichen Pumpe abgezogen werden kann.

In den Figuren 20 bis 23 ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung in verschiedenen Ansichten dargestellt, bei der die Plattform relativ zu dem Objektträger schwenkbar ist. Eine Einrichtung 201 dient zum Tragen eines Objektträgers 203. Zu diesem Zweck ist die Tragein-

richtung 201 mit einem Tragrahmen 205 ausgestattet, an dem drei Schienen 207, 208 und 209 angebracht sind. Die Schienen 207 und 209 entsprechen den Längsseiten eines Rechtecks und sind durch die Schiene 208 verbunden. Die Schienen 207 bis 209 bilden Auflageflächen für den Objektträger 203.

- 5 Etwa in der Mitte der Längsseiten des Tragrahmens 205 sind im Wesentlichen dreieckförmige Ansätze 211, 212 ausgebildet, die mit Ausnehmungen zur drehbaren Lagerung von Lagerstiften 215, 216 versehen sind. Die Lagerstifte 215, 216 sind an einer Plattform 220
10 angebracht, die von einem Plattformrahmen 222 umgeben ist. Über den Plattformrahmen ist die Plattform 220 mit einem Schwenkarm 224 verbunden, durch den die Plattform 220 um die Längsachse der Lagerstifte 215, 216 relativ zu der Einrichtung 201 zum Tragen des Objektträgers 203 verschwenkt werden kann.
- 15 An den der Schiene 208 abgewandten Enden der Schienen 207, 209 sind zwei Anschläge 228, 227 für den Objektträger 203 ausgebildet. Die Anschläge 227, 228 haben die Form von Erhöhungen, die ein unerwünschtes Herausrutschen des Objektträgers 203 aus der Einrichtung 201 verhindern. In Figur 22 ist der Objektträger 203 in einem Zustand gezeigt, in dem er noch nicht vollständig in die Einrichtung 201 eingeschoben ist.

20 Im Betrieb der in den Figuren 20 bis 23 dargestellten Vorrichtung entnimmt eine automatisch geführte Pipette zum Beispiel aus einer an einer Längsseite der Plattform angeordneten Reagenzienleiste das jeweilige Reagenz und transportiert es zu einem Pipettierkanal 230, der an einem spitz zulaufenden Ende der Plattform 220 angeordnet ist. Die (nicht dargestellte) Pipette beziehungsweise Pipettier-
25 nadel taucht geringfügig in den Pipettierkanal 230 ein und gibt das Reagenz ab. Durch die Abwärtsbewegung der Pipettierneedle beim Eintauchen in den Pipettierkanal 230 wird gleichzeitig über einen
30 (nicht dargestellten) Dorn, der am Pipettierarm befestigt ist, der

Schwenkarm 224 der Plattform 220 nach unten, das heißt zu dem Objektträger 203 hin gedrückt. Dadurch kippt die Plattform 220 über das Scharnier 211, 212, 215, 216 noch oben und wird somit schräg gestellt. Das hineinpipettierte, flüssige Reagenz verbleibt so lange 5 zwischen der Oberseite des Objektträgers 203 und dem unteren Ende des Pipettierkanals 230, bis sich die Pipettieradel nach oben entfernt und dadurch gleichzeitig der Dorn sich von dem Schwenkarm 224 der Plattform 220 entfernt. Die Plattform 220 sinkt dann aufgrund ihres Eigengewichts oder einer zusätzlichen Federeinrichtung 10 nach unten. In der Folge davon breitet sich das flüssige Reagenz zwischen der Oberseite des unten liegenden Objektträgers 203 und dem befestigten Gewebe oder anderem biologischen Material und der kompletten Unterseite der Plattform 220 aus, so dass der Untersuchungsgegenstand benetzt wird.

15 Beim Absaugen der flüssigen Reagenzien senkt sich die gleiche oder eine andere Pipettieradel mit dem am Pipettierarm befestigten Dorn in den Pipettierkanal 230. Mit dem Absenken der Pipettieradel drückt der Dorn wieder auf den Schwenkarm 224 der Plattform 220, wodurch über das Scharnier 211, 212, 215, 216 die Plattform 220 20 wieder gekippt wird. In der Folge davon zieht sich das flüssige Reagenz zu der Seite der Plattform 220 hin zurück, an der der Pipettierkanal 230 angebracht ist. Dort kann die Flüssigkeit durch die eingeführte Pipettieradel abgesaugt werden.

25 Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren werden zum Beispiel zur Hybridisierung eingesetzt. Zur Automatisierung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit Hilfe der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann auf Standardbaugruppen zurückgegriffen werden, die im Handel erhältlich sind. Diese werden kombiniert und über eine entsprechende Software gesteuert. Im automatisierten Betrieb werden neben einer Heiz-/Kühleinrichtung noch 30 Pumpen zum Zuführen und Absaugen von Flüssigkeit sowie eine Pipettierkomponente beziehungsweise Pipettierplattform mit allen

- zugehörigen Hilfseinrichtungen benötigt. Im vollautomatischen Betrieb müssen die Funktionen Befüllen der Reaktions-/Hybridisierungskammern (im Weiteren Kammern genannt) zwischen der Plattformoberfläche und der Objektträgerunterseite mit Reagenzien und Hilfsreagenzien (im Weiteren Flüssigkeiten genannt), Entleeren der Flüssigkeiten aus den Kammern, Heizen und Kühlen der Flüssigkeiten in den Kammern und Entnehmen von Flüssigkeiten aus eventuell vorgesehenen Reservoirs über eine entsprechende Softwaresteuerung miteinander kombiniert werden.
- 5 Die beschriebenen Kammern lassen grundsätzlich zwei Arten des Befüllens der Kammern zu. Die erste und bevorzugte Methode ist das Befüllen durch eine Pipettiereinrichtung. Hierzu wird durch eine geeignete Standardpipettiereinrichtung entweder aus den Reservoirs der Kammer oder aus einem separaten Vorratsgefäß die Reagenzienflüssigkeit beziehungsweise die Hilfsreagenzien entnommen, zum Beispiel in die durch einen Pipettierarm gehaltene Pipette eingesogen, und auf die Pipettierfläche der Kammer beziehungsweise Vorrichtung aufgeträufelt. Die Flüssigkeit gelangt dann von der Pipettierfläche über die Stufe auf die Plattform und dringt zwischen die Unterseite des Objektträgers und die Plattformoberfläche ein. Anschließend wird der Objektträger aus dem angehobenen Zustand abgesenkt, bis er auf den Auflagepunkten der Plattform aufliegt. Dabei verteilt sich die Flüssigkeit auf der gesamten Plattformoberfläche.
- 10 Gemäß einer zweiten Methode kann die Flüssigkeit über ein Schlauchsystem (Pipelinesystem) aus Vorratsbehältern entnommen werden und durch das Loch 70 auf die Oberfläche der Plattform geleitet werden. Anschließend wird der Objektträger aus dem angehobenen Zustand abgesenkt, wodurch sich die Flüssigkeit auf der gesamten Oberfläche der Plattform verteilt.
- 15 Das Entleeren der Kammer erfolgt in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird der Objektträger angehoben, wodurch sich die zwischen der
- 20
- 25
- 30

Unterseite des Objektträgers und der Plattformoberfläche befindliche Flüssigkeit zur nicht angehobenen Seite des Objektträgers zurückzieht und sich um das Absaugloch herum sammelt. Im zweiten Schritt wird die Flüssigkeit mittels einer über eine Schlauchverbindung angeschlossenen Pumpe, vorzugsweise einer Schlauchpumpe, durch das Absaugloch 70 restlos abgesaugt.

Die Kammern sind so konstruiert, dass sie für verschiedene Anwendungen geeignet sind. Für einige dieser Anwendungen, insbesondere für die *in situ* Hybridisierung oder auch allgemeine Hybridisierungen von beispielsweise Micro-Arrays müssen die Kammern beheizt und gekühlt werden. Dies trifft insbesondere für die *in situ* PCR oder für Biochips zu, bei denen die allgemein bekannten PCR-Zyklen gefahren werden müssen. Dies bedeutet beispielsweise, dass innerhalb weniger Sekunden von 94°C auf 72°C abgekühlt und danach wieder auf 94°C hochgeheizt werden muss. Weitere Temperaturstufen sind beispielsweise 55°C oder 23°C. Für Anwendungen im Bereich der Immunhistochemie genügt die Möglichkeit des Hochtemperierens auf rund 45°C. Eine aktive Kühlung ist dann nicht notwendig, wenn die Umgebungstemperatur nicht höher als 25°C ist. Das Hochtemperieren liefert die besten Ergebnisse, um den biochemischen Prozess zu beschleunigen. Es könnte auch auf eine aktive Erhöhung der Temperatur verzichtet werden, wenn man bereit ist, eine längere Zeitdauer für die biochemischen Reaktionen bis zum Beenden des Durchgangs abzuwarten. Für die Anwendung von speziellen Färbungen wird im Allgemeinen keine Temperaturerhöhung benötigt. Demzufolge könnte man bei derartigen Anwendungen auch auf den Einbau eines Heiz-/Kühl-Mechanismus verzichten.

Da sich die erfindungsgemäßen Kammern beziehungsweise Vorrichtungen für alle Anwendungen eignen, ist es aus wirtschaftlicher Sicht vorzuziehen, das Instrument mit einer Heiz-/Kühleinrichtung auszustatten, um in ein und demselben Labor alle Anwendungen durchführen zu können. Die vorzugsweise einzusetzende Heiz-/Kühl-

Technologie umfasst sogenannte Peltierelemente. Dadurch ist ein schnelles Hochtemperieren und Abkühlen gewährleistet.

- Das Instrument beziehungsweise die Vorrichtung kann alternativ auch mit einer Widerstandsheizung ausgestattet werden. Die aktive
- 5 Abkühlung kann durch ein Gebläse oder durch eine in Kühlchränken übliche Abkühlungsvorrichtung durchgeführt werden. Alternativ kann auch die Umgebungstemperatur alleine zur Abkühlung verwendet werden.

- Als weitere Alternative käme eine Wasserheizung/-kühlung in Betracht, die über einen eingebauten oder angeschlossenen Durchlauferhitzer versorgt wird. Diese Form ist besonders vorteilhaft, wenn anstelle einer Einzelansteuerung der Kammern alle Kammern parallel geheizt oder gekühlt werden können. Sie ist nicht vorteilhaft, wenn alle Kammern einzeln angesteuert werden sollen.

- 10 In den Reservoirs der Kammern werden verschiedene Reagenzien vorbereitend vor dem Verkauf der Kammern eingelagert und versiegelt. Die Versiegelung kann verschiedenartig ausgestaltet sein, beispielsweise in Folienform oder in einer anderen luftdicht verschließbaren Form. Bei der konkreten Anwendung müssen diese Reagenzien in einer bestimmten Reihenfolge aus den Reservoirs entnommen und auf die Pipettierfläche zugeführt werden. Dies geschieht vorzugsweise dadurch, dass über einen konventionellen Pipettierarm mit einer Pipettenspitze die Versiegelung der Reservoirs durchstochen und die Reagenzienflüssigkeit in die Pipettenspitze gesaugt
- 15 wird. Danach wird diese zur Pipettierfläche transportiert und dort abgelassen. Solche Pipettierplattformen sind konventionell erhältlich und entsprechend programmierbar.
- 20
- 25

- Empfehlenswert ist, dass bestimmte flüssige Chemikalien (auch Hilfsreagenzien genannt) nicht über einen Pipettievorgang zugeführt werden, sondern über ein Leitungssystem. Hierbei handelt es sich
- 30

um Chemikalien, die unabhängig von der speziellen Anwendung benötigt werden, wie Entwachungsschemikalien oder Waschlösungen etc. Um jede Kammer einzeln anzusteuern, müssen diese beispielsweise entweder über ein Ventilsystem oder über ein Mehrwegventil 5 ansteuerbar sein.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zum Benetzen von Objekten, insbesondere von Materialien, mit einer Flüssigkeit, die ein Nachweismittel oder eine zu isolierende Substanz enthalten kann, mit einer Einrichtung zum Tragen eines Objektträgers, der von einer 10 Plattform beabstandet ist, um einen Zwischenraum zwischen Plattform und Objektträger zur Aufnahme der Flüssigkeit zu bilden, und mit einer Einrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers relativ zu der Plattform oder zum Anheben und Absenken der Plattform relativ zum Objektträger, wobei die Flüssigkeit im angehobenen 15 oder abgesenkten Zustand des Objektträgers oder im abgesenkten oder angehobenen Zustand der Plattform in den Zwischenraum einbringbar und aus dem Zwischenraum entfernbare ist, und wobei die Flüssigkeit beim Absenken oder Anheben des Objektträgers oder beim Anheben oder Absenken der Plattform gleichmäßig in den Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite 20 verteilt wird, wobei der Objektträger an einer seiner Seiten angehoben und abgesenkt und/oder die Plattform an einer ihrer Seiten angehoben und abgesenkt wird. Bei der beschriebenen Vorrichtung wird durch ein gezieltes Anheben oder Absenken des Objektträgers oder ein entsprechendes Absenken oder Anheben der Plattform die Flüssigkeit in den Zwischenraum zwischen Objektträger und Plattform eingebracht und aus demselben entfernt. Wenn der Objektträger und die Plattform voneinander beabstandet beziehungsweise gegeneinander verschwenkt sind, kann die Flüssigkeit in den Zwischenraum zwischen der Plattform und dem Objektträger eingebracht 25 und aus diesem entfernt werden. Wenn der Objektträger und die Plattform aufeinander zu bewegt werden, wird die eingebrachte 30

Flüssigkeit in dem Zwischenraum zwischen Objektträger und Plattform gleichmäßig verteilt.

Ansprüche

1. Vorrichtung zum Benetzen von Objekten, insbesondere von Materialien, mit einer Flüssigkeit, die ein Nachweismittel oder eine zu isolierende Substanz enthalten kann, mit einer Einrichtung (1;60;60')
5 zum Tragen eines Objektträgers (94), der von einer Plattform (7;61) beabstandet ist, **gekennzeichnet durch** eine Einrichtung (44;83,84) zum Anheben und Absenken des Objektträgers (94) relativ zu der Plattform (7;61) oder zum Absenken und Anheben der Plattform relativ zum Objektträger.
- 10 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **gekennzeichnet durch** eine Stützeinrichtung (35,36;88,89;110,111), auf welcher der Objektträger (94) beim Anheben und Absenken mit einer Seite oder einer Ecke zur Auflage kommt, wobei die gegenüberliegende Seite oder Ecke des Objektträgers auf der Einrichtung (44;83,84) zum Anheben und Absenken des Objektträgers (94) aufliegt.
- 15 3. Vorrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Stützeinrichtung zwei Auflagepunkte oder -flächen (35,36;88,89;110,111) für den Objektträger (94) beim Anheben und Absenken aufweist.
- 20 4. Vorrichtung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die beiden Auflagepunkte oder -flächen (35,36;88,89;110,111) der Stützeinrichtung in einem Abstand voneinander angeordnet sind, der kleiner als die Länge der beim Anheben und Absenken daran aufliegenden Seite des Objektträgers (94) ist.
- 25 5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Anhebe- und Absenkeinrichtung mindestens einen, insbesondere zwei Stößel (44;83,84) umfasst, auf dem beziehungsweise denen der Objektträger (94) beim Anheben und Absenken aufliegt und der beziehungsweise die im Wesentlichen senk-

recht zu dem Objektträger hin und her bewegbar ist beziehungsweise sind.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattform (7;61) im abgesenkten Zustand des Objektträgers (94) im Wesentlichen parallel zu diesem angeordnet ist.
5
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattform (7;61) drei Auflagepunkte (11 bis 13; 66 bis 68) für den Objektträger (94) im abgesenkten Zustand aufweist.
- 10 8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass zwei (12,13;67,68) der drei Auflagepunkte für den Objektträger (94) im abgesenkten Zustand im Bereich der Seite des Objektträgers angeordnet sind, die beim Anheben und Absenken auf der Stützeinrichtung (35,36;88,89;110,111) aufliegt.
- 15 9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass einer (11;66) der drei Auflagepunkte für den Objektträger (94) im abgesenkten Zustand im Bereich der Seite des Objektträgers angeordnet ist, die beim Anheben und Absenken des Objektträgers auf der Einrichtung (44;83,84) zum Anheben und Absenken desselben 20 aufliegt.
10. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattformoberfläche (8) seitlich von zwei parallelen Schienen (59) begrenzt ist.
- 25 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass das im Bereich der Stützeinrichtung angeordnete Ende (18;64) der Plattform (7;61) spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildet ist.

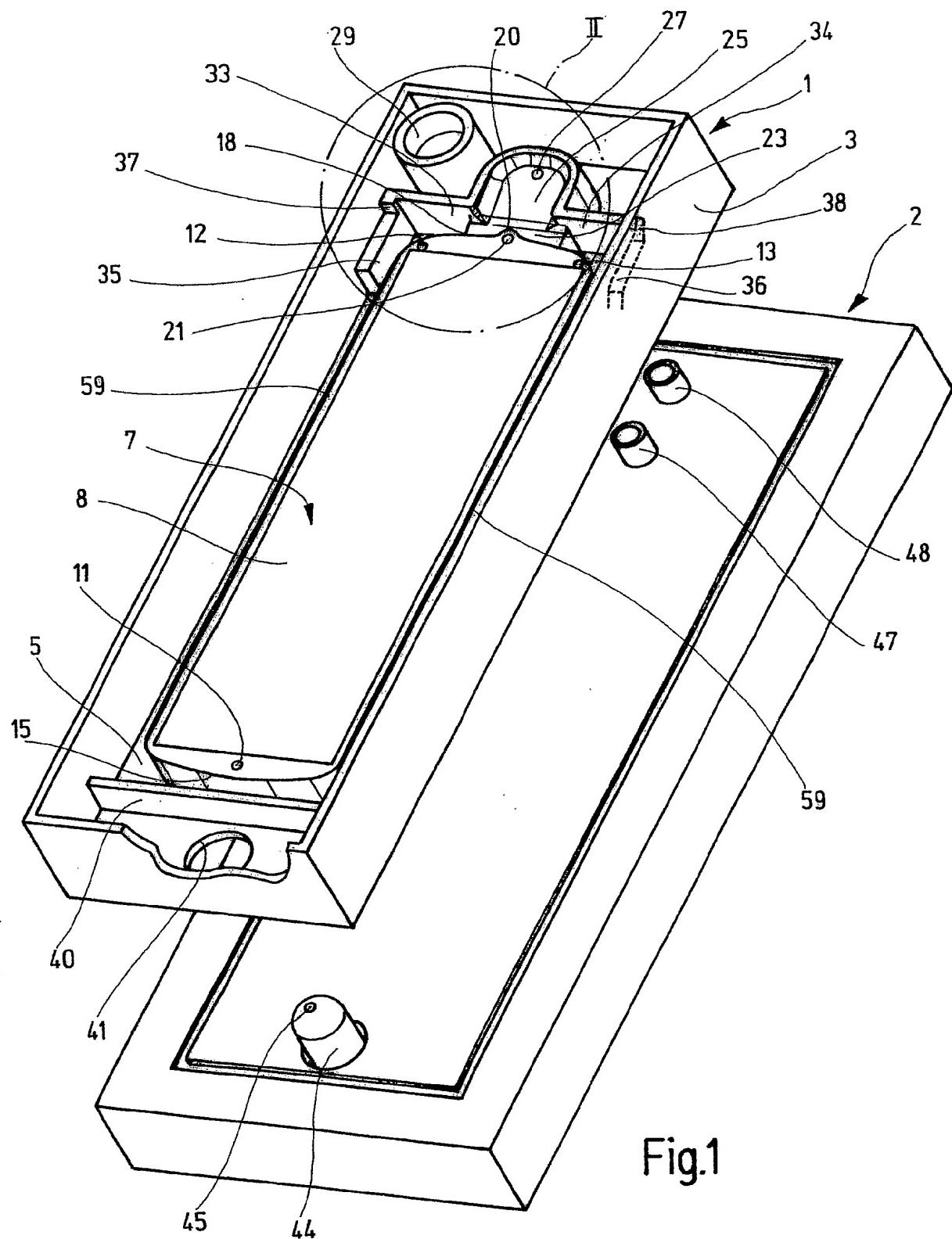
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass das im Bereich der Stützeinrichtung angeordnete Ende (18;64) der Plattform mit mindestens einem Ablauf- oder Absaugloch ausgestattet ist.
- 5 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass das im Bereich der Einrichtung zum Anheben und Absenken des Objektträgers angeordnete Ende (15;63) der Plattform spitz zulaufend und/oder gerundet ausgebildet ist.
- 10 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass an dem der Stützeinrichtung zugewandten Ende (18;64) der Plattform eine Pipettierfläche (25;73) vorgesehen ist, die zumindest teilweise von einem Teil der Unterseite des Objektträgers überdeckt wird.
- 15 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pipettierfläche (25;73) unterhalb der Plattformoberfläche (8;62) angeordnet ist.
- 20 16. Vorrichtung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pipettierfläche (25;73) 0,3 bis 0,5 mm unterhalb der Plattformoberfläche (8;62) angeordnet ist.
- 25 17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass zwischen der Plattform (7;61) und der Pipettierfläche (25;73) eine Stufe ausgebildet ist.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pipettierfläche (25;73) zur Plattform (7;61) hin geneigt ausgebildet ist.
- 25 19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, dass in der Pipettierfläche (25;73) mindestens ein

Loch (27;98) zum Zu- und/oder Abführen von Flüssigkeit vorgesehen ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattform (220) relativ zu der Einrichtung (201) zum Tragen des Objektträgers (203) schwenkbar ist.
5
21. Vorrichtung nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass an der Einrichtung (201) zum Tragen des Objektträgers (203) ein Scharnier (211,212,215,216) angebracht ist, durch das die Plattform (220) zwischen dem angehobenen und dem abgesenkten Zustand schwenkbar ist.
10
22. Vorrichtung nach Anspruch 20 oder 21, **dadurch gekennzeichnet**, dass an der Plattform (220) ein Schwenkarm (224) angebracht ist, mit Hilfe dessen die Plattform (220) zwischen dem angehobenen und dem abgesenkten Zustand schwenkbar ist.
- 15 23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattform (220) oberhalb der Einrichtung (201) zum Tragen des Objektträgers (203) angeordnet ist.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Randbereich der Plattform (220) ein Pipettierkanal (230) vorgesehen ist, durch den die Flüssigkeit auf den Objektträger aufgebracht und von dem Objektträger (203) entfernt werden kann.
20
25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 24, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einrichtung (201) zum Tragen des Objektträgers (203) zwei Schienen (207,209) umfasst, auf denen die Längsseitenräder des Objektträgers (203) zur Auflage kommen können.
25

26. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Objektträger von der Plattform beabstandet ist, um einen Zwischenraum zwischen Plattform und Objektträger zur Aufnahme der Flüssigkeit zu bilden, und mit einer Einrichtung zum Anheben und
- 5 Absenken des Objektträgers relativ zu der Plattform oder zum Anheben und Absenken der Plattform relativ zum Objektträger, wobei die Flüssigkeit im angehobenen oder abgesenkten Zustand des Objektträgers oder im abgesenkten oder angehobenen Zustand der Plattform in den Zwischenraum einbringbar und aus dem Zwischenraum
- 10 entferbar ist, und wobei die Flüssigkeit beim Absenken oder Anheben des Objektträgers oder beim Anheben oder Absenken der Plattform gleichmäßig in den Zwischenraum zwischen Plattformoberfläche und Objektträgerunterseite verteilt wird, wobei der Objektträger an einer seiner Seiten angehoben und abgesenkt und/oder die Plattform an einer ihrer Seiten angehoben und abgesenkt wird.
- 15
27. Verfahren zum Benetzen von Objekten, insbesondere von Materialien, mit einer Flüssigkeit, die ein Nachweismittel oder eine zu isolierende Substanz enthalten kann, insbesondere mit einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**,
- 20 dass ein Objektträger (94) relativ zu der Plattform (7;61) oder die Plattform relativ zu dem Objektträger bewegt, insbesondere verschwenkt wird, um die Flüssigkeit gleichmäßig zwischen Objektträger (94) und Plattform (7;61) zu verteilen beziehungsweise zu entfernen.
- 25
28. Verfahren nach Anspruch 27, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Objektträger (94) oder die Plattform um 1° bis 25° , insbesondere um 8° bis 10° , verschwenkt wird.

1/9



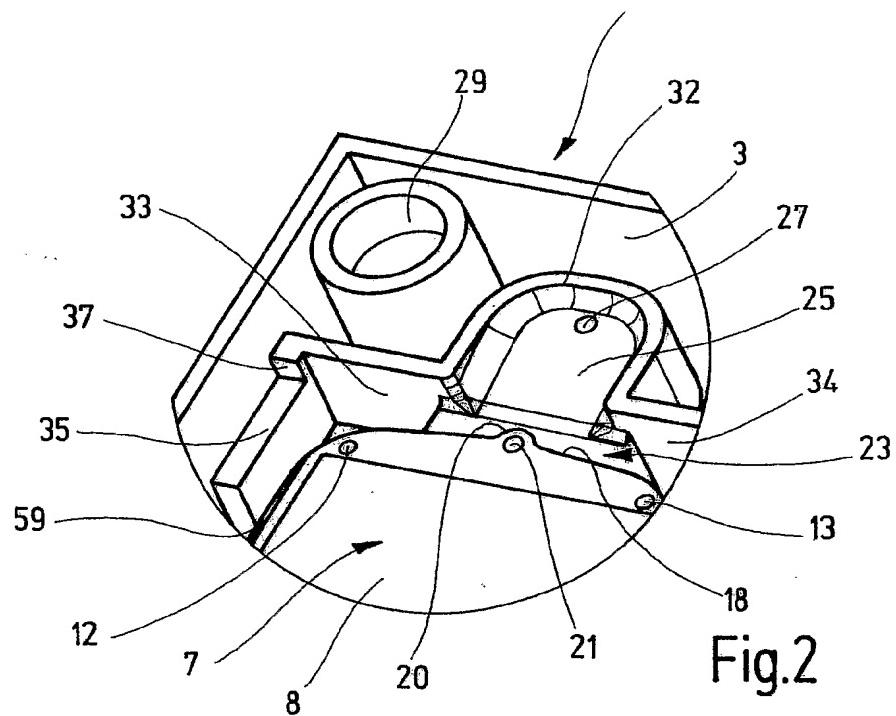


Fig.2

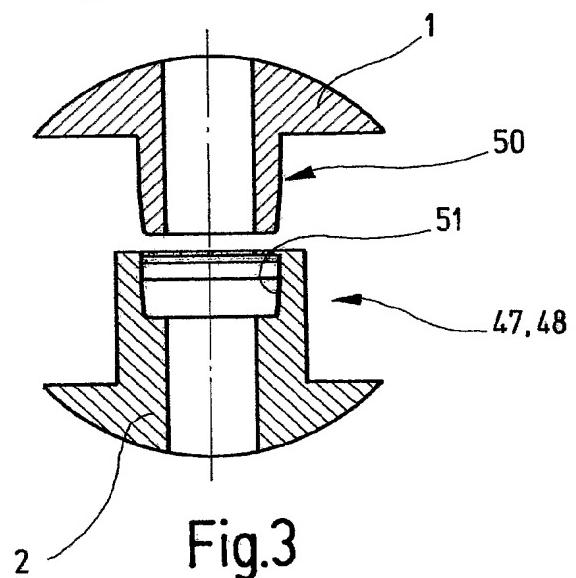


Fig.3

3/9

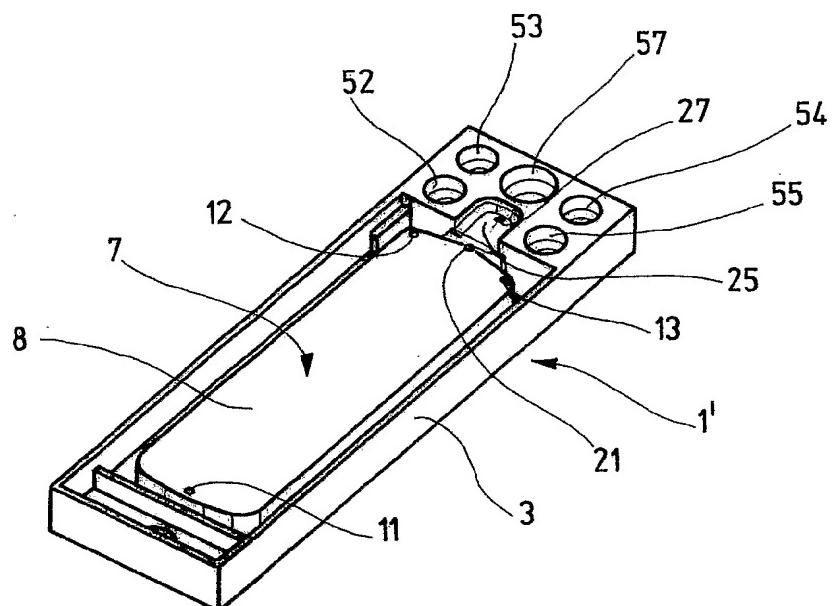


Fig.4

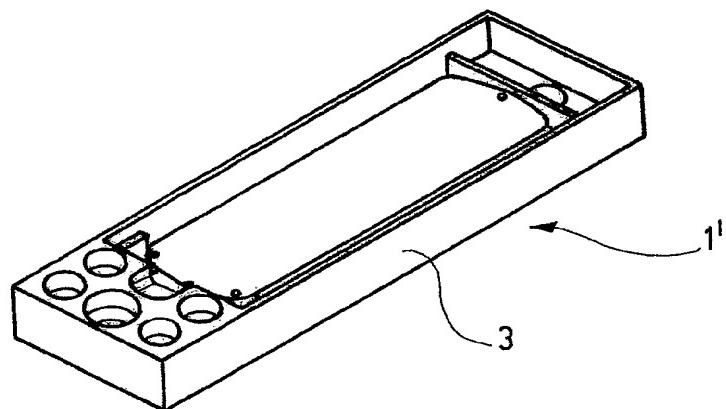
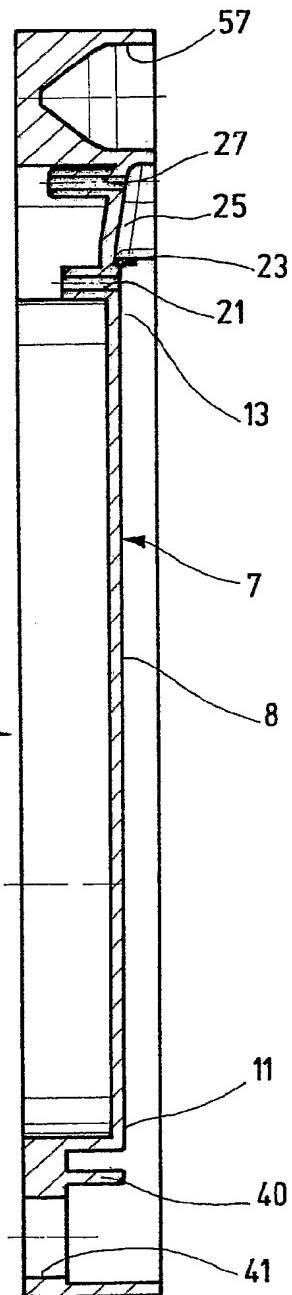
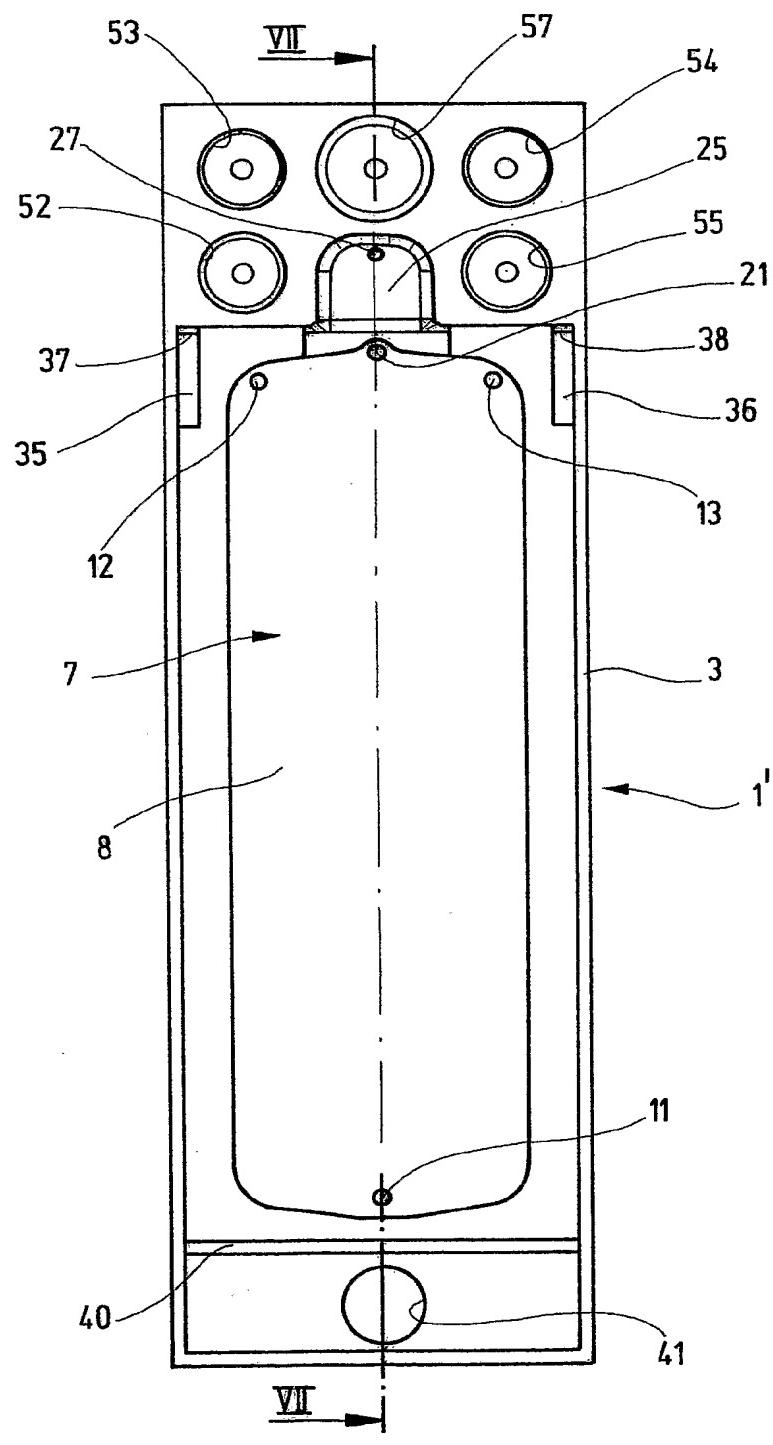
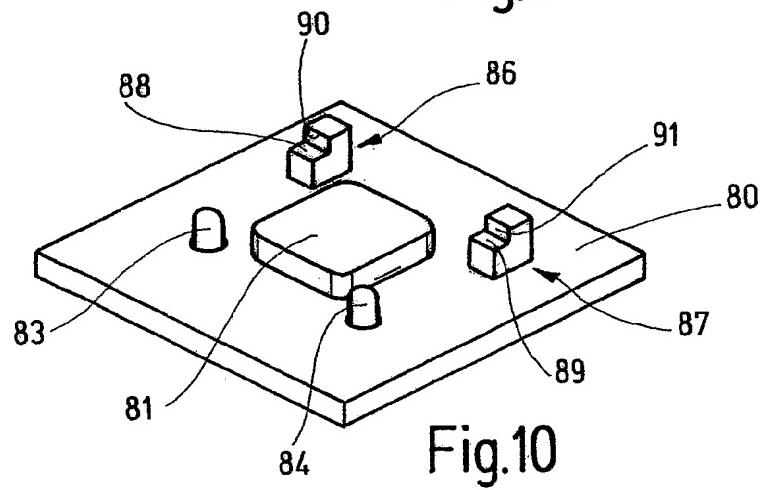
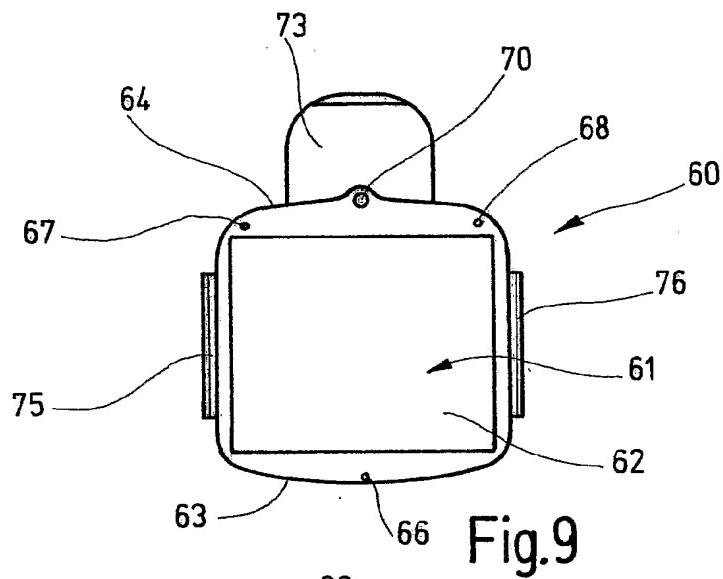
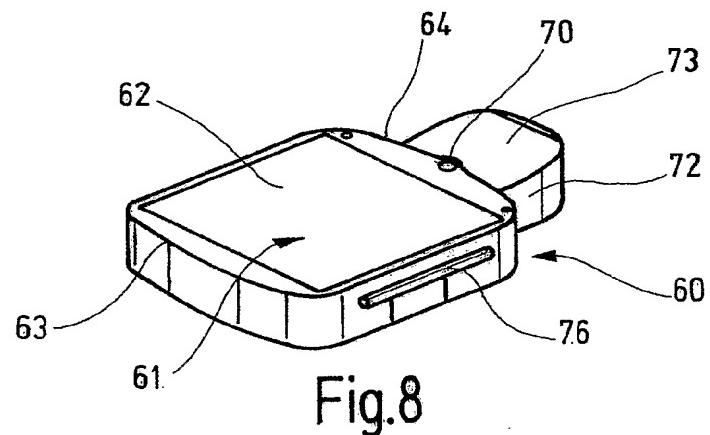


Fig.5



5/9



6/9

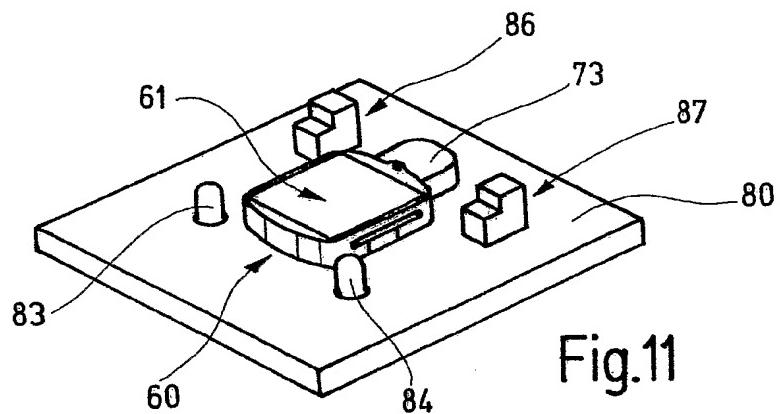


Fig.11

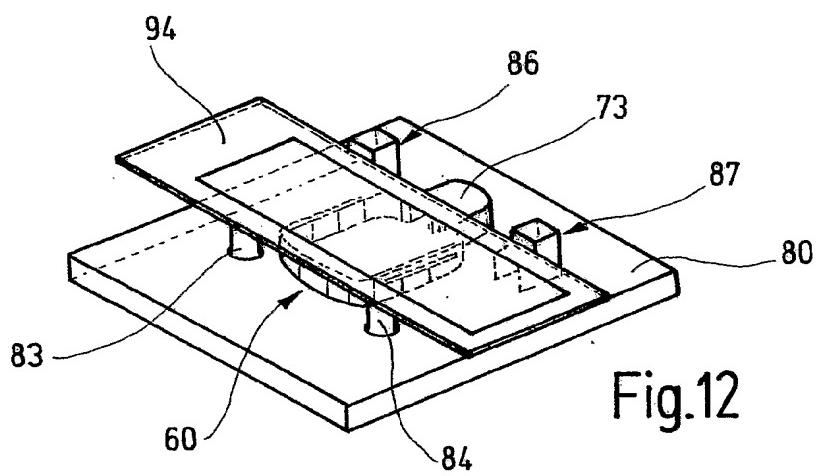


Fig.12

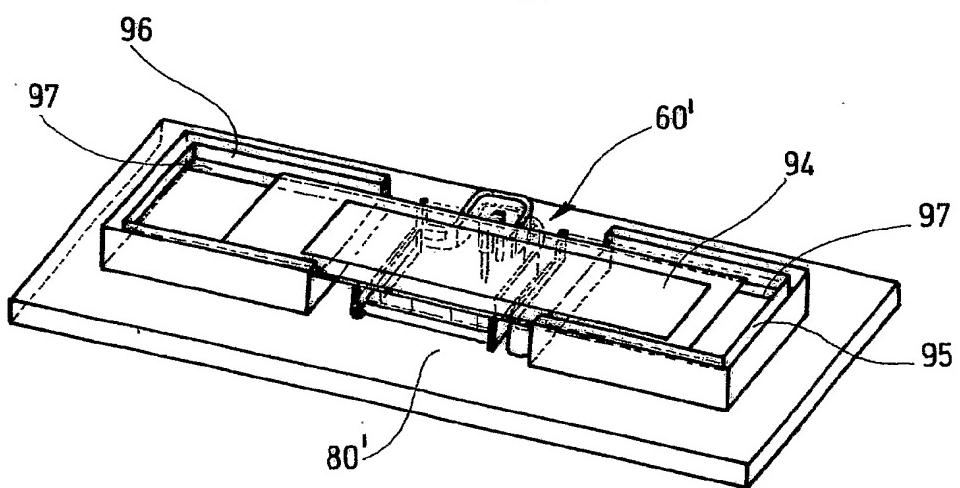
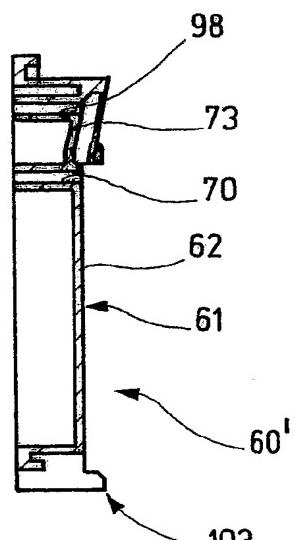
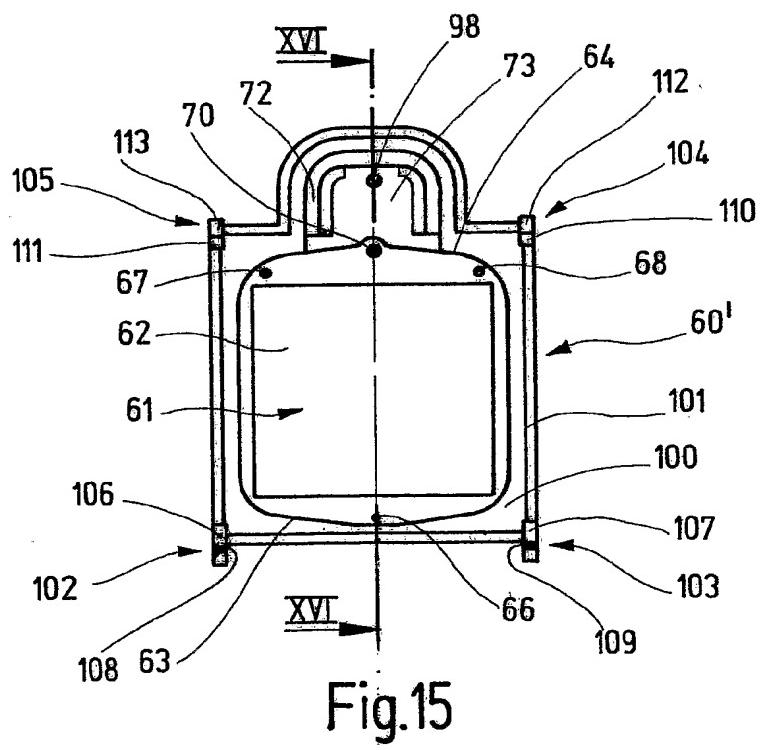
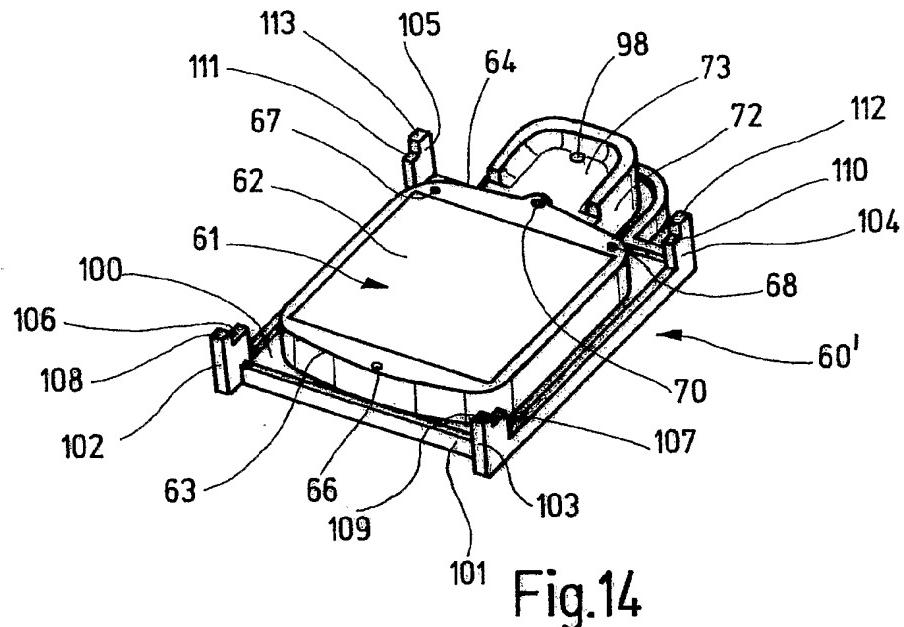


Fig.13

7/9



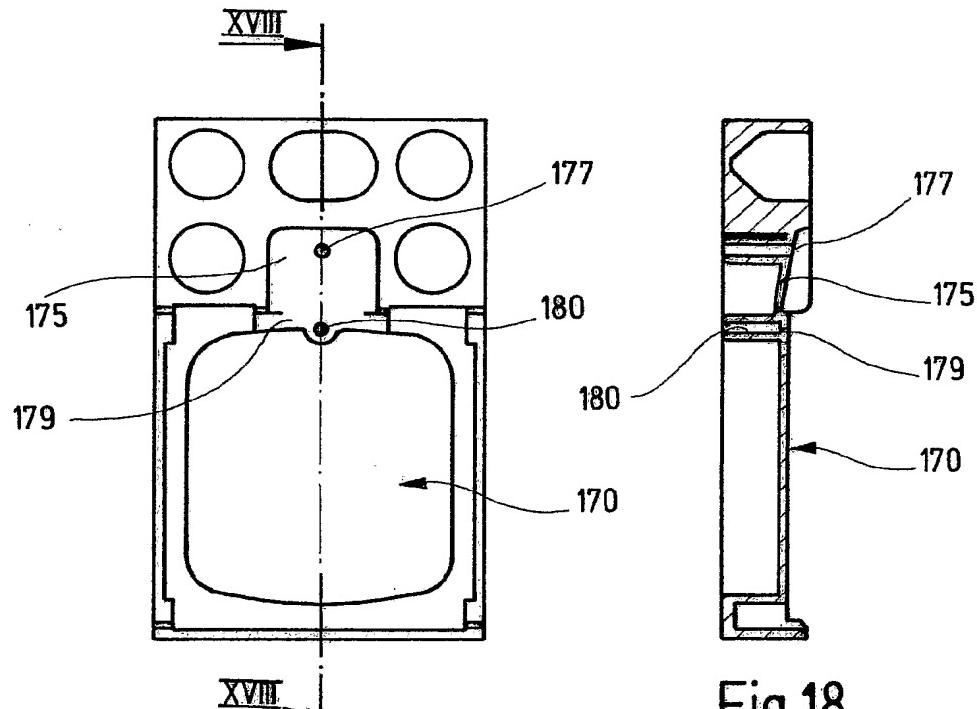


Fig.17

Fig.18

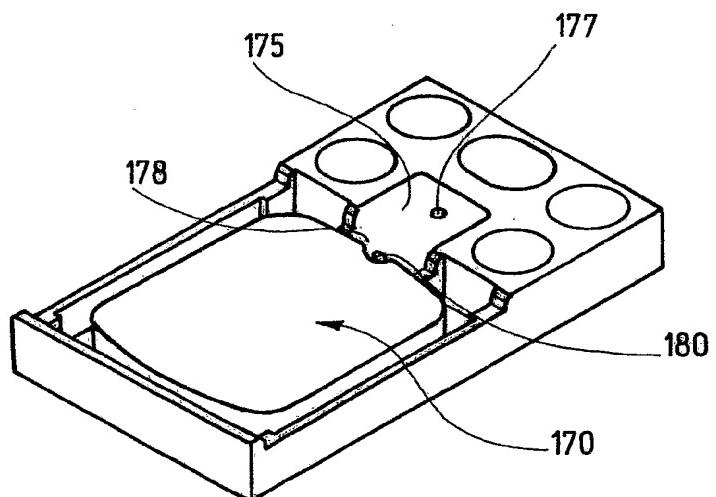
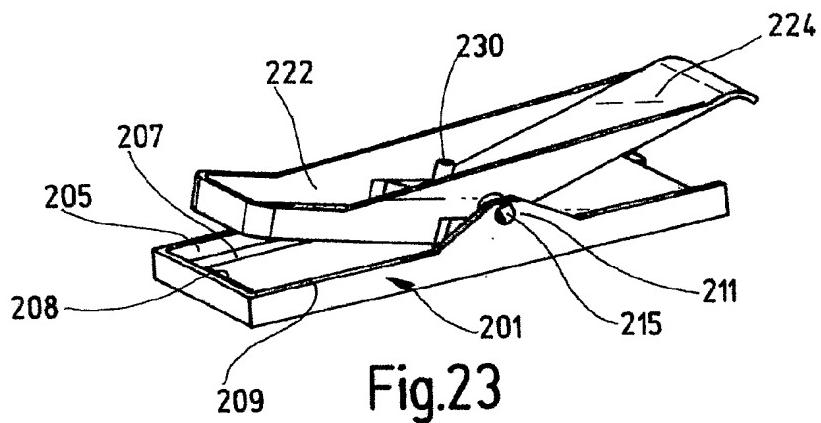
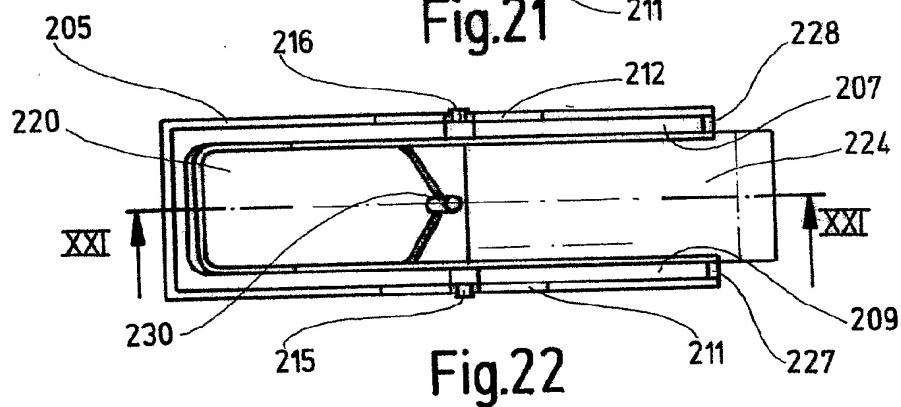
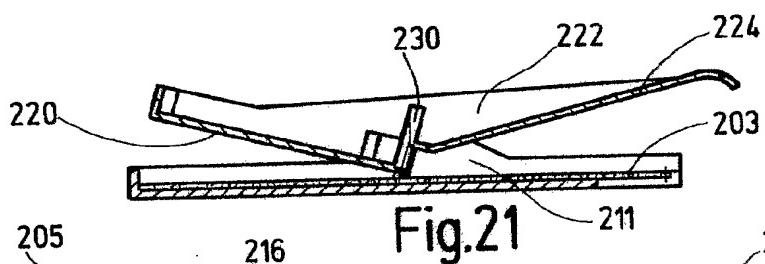
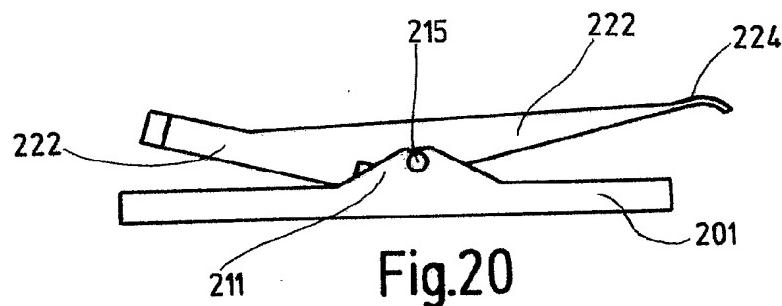


Fig.19

9/9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte~~n~~na~~l~~ Application No

PCT/EP 03/04192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 GO1N1/31 GO1N1/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 GO1N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 338 358 A (MIZUSAWA YOSHITADA ET AL) 16 August 1994 (1994-08-16) abstract; claim 1; figure 13 column 2, line 18 – line 56 column 4, line 19 – line 30 ---	1-27
A	US 5 654 200 A (SHOWALTER WAYNE A ET AL) 5 August 1997 (1997-08-05) abstract; figures 7-10 column 8, line 29 – column 9, line 14 ---	1-27
A	WO 01 51909 A (LAB VISION CORP) 19 July 2001 (2001-07-19) abstract; figures 1A-2C ---	1 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2003

Date of mailing of the international search report

21/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL – 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bockstahl, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 426 254 A (ATLANTA SARL) 14 December 1979 (1979-12-14) claim 1; figures 1-3 page 3, line 27 - line 37 page 4, line 17 - line 29 ---	1
A	US 5 068 091 A (TOYA MATSUMI) 26 November 1991 (1991-11-26) abstract; figures 1-3 ---	1
A	US 3 853 092 A (AMOS L ET AL) 10 December 1974 (1974-12-10) abstract; figure 1 ---	1
A	US 3 667 896 A (JOHNSON LEIGHTON CLIFFORD ET AL) 6 June 1972 (1972-06-06) abstract; figures 1,6,7 ---	1
A	DE 100 04 802 A (GAUSEPOHL HEINRICH) 9 August 2001 (2001-08-09) abstract ---	1
A	US 4 651 671 A (PEDERSEN ANDERS N) 24 March 1987 (1987-03-24) abstract; figure 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5338358	A 16-08-1994	JP 3320444 B2 JP 5285401 A CA 2078938 A1 DE 4233794 A1 FR 2689634 A1 GB 2265981 A ,B IT 1255718 B		03-09-2002 02-11-1993 07-10-1993 14-10-1993 08-10-1993 13-10-1993 10-11-1995
US 5654200	A 05-08-1997	US 5595707 A US 2002072122 A1 US 2002114733 A1 US 6352861 B1 US 2002001849 A1 US 2003022391 A1 US 6472217 B1 US 5650327 A US 5654199 A CA 2077452 A1 DE 69117052 D1 DE 69117052 T2 DK 517835 T3 EP 0517835 A1 ES 2085471 T3 JP 5504627 T JP 3186764 B2 WO 9113335 A1		21-01-1997 13-06-2002 22-08-2002 05-03-2002 03-01-2002 30-01-2003 29-10-2002 22-07-1997 05-08-1997 03-09-1991 21-03-1996 14-11-1996 10-06-1996 16-12-1992 01-06-1996 15-07-1993 11-07-2001 05-09-1991
WO 0151909	A 19-07-2001	AU 2634501 A CA 2396805 A1 CN 1404573 T EP 1247084 A1 JP 2003519791 T WO 0151909 A1		24-07-2001 19-07-2001 19-03-2003 09-10-2002 24-06-2003 19-07-2001
FR 2426254	A 14-12-1979	FR 2426254 A1 US 4335673 A		14-12-1979 22-06-1982
US 5068091	A 26-11-1991	DE 3905465 A1 FR 2627587 A1 GB 2216261 A ,B		31-08-1989 25-08-1989 04-10-1989
US 3853092	A 10-12-1974	DE 2448757 A1 ES 428462 A1 GB 1478478 A IT 1022925 B JP 50075050 A SE 7413425 A US RE28585 E		22-05-1975 16-08-1976 29-06-1977 20-04-1978 20-06-1975 28-04-1975 28-10-1975
US 3667896	A 06-06-1972	NONE		
DE 10004802	A 09-08-2001	DE 10004802 A1		09-08-2001
US 4651671	A 24-03-1987	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04192

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 GO1N1/31 GO1N1/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 GO1N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 338 358 A (MIZUSAWA YOSHITADA ET AL) 16. August 1994 (1994-08-16) Zusammenfassung; Anspruch 1; Abbildung 13 Spalte 2, Zeile 18 – Zeile 56 Spalte 4, Zeile 19 – Zeile 30 —	1-27
A	US 5 654 200 A (SHOWALTER WAYNE A ET AL) 5. August 1997 (1997-08-05) Zusammenfassung; Abbildungen 7-10 Spalte 8, Zeile 29 – Spalte 9, Zeile 14 —	1-27
A	WO 01 51909 A (LAB VISION CORP) 19. Juli 2001 (2001-07-19) Zusammenfassung; Abbildungen 1A-2C — —/—	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11. August 2003

21/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bockstahl, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04192

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR 2 426 254 A (ATLANTA SARL) 14. Dezember 1979 (1979-12-14) Anspruch 1; Abbildungen 1-3 Seite 3, Zeile 27 - Zeile 37 Seite 4, Zeile 17 - Zeile 29 ---	1
A	US 5 068 091 A (TOYA MATSUMI) 26. November 1991 (1991-11-26) Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 ---	1
A	US 3 853 092 A (AMOS L ET AL) 10. Dezember 1974 (1974-12-10) Zusammenfassung; Abbildung 1 ---	1
A	US 3 667 896 A (JOHNSON LEIGHTON CLIFFORD ET AL) 6. Juni 1972 (1972-06-06) Zusammenfassung; Abbildungen 1,6,7 ---	1
A	DE 100 04 802 A (GAUSEPOHL HEINRICH) 9. August 2001 (2001-08-09) Zusammenfassung ---	1
A	US 4 651 671 A (PEDERSEN ANDERS N) 24. März 1987 (1987-03-24) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04192

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5338358	A	16-08-1994		JP 3320444 B2 JP 5285401 A CA 2078938 A1 DE 4233794 A1 FR 2689634 A1 GB 2265981 A ,B IT 1255718 B		03-09-2002 02-11-1993 07-10-1993 14-10-1993 08-10-1993 13-10-1993 10-11-1995
US 5654200	A	05-08-1997		US 5595707 A US 2002072122 A1 US 2002114733 A1 US 6352861 B1 US 2002001849 A1 US 2003022391 A1 US 6472217 B1 US 5650327 A US 5654199 A CA 2077452 A1 DE 69117052 D1 DE 69117052 T2 DK 517835 T3 EP 0517835 A1 ES 2085471 T3 JP 5504627 T JP 3186764 B2 WO 9113335 A1		21-01-1997 13-06-2002 22-08-2002 05-03-2002 03-01-2002 30-01-2003 29-10-2002 22-07-1997 05-08-1997 03-09-1991 21-03-1996 14-11-1996 10-06-1996 16-12-1992 01-06-1996 15-07-1993 11-07-2001 05-09-1991
WO 0151909	A	19-07-2001		AU 2634501 A CA 2396805 A1 CN 1404573 T EP 1247084 A1 JP 2003519791 T WO 0151909 A1		24-07-2001 19-07-2001 19-03-2003 09-10-2002 24-06-2003 19-07-2001
FR 2426254	A	14-12-1979		FR 2426254 A1 US 4335673 A		14-12-1979 22-06-1982
US 5068091	A	26-11-1991		DE 3905465 A1 FR 2627587 A1 GB 2216261 A ,B		31-08-1989 25-08-1989 04-10-1989
US 3853092	A	10-12-1974		DE 2448757 A1 ES 428462 A1 GB 1478478 A IT 1022925 B JP 50075050 A SE 7413425 A US RE28585 E		22-05-1975 16-08-1976 29-06-1977 20-04-1978 20-06-1975 28-04-1975 28-10-1975
US 3667896	A	06-06-1972		KEINE		
DE 10004802	A	09-08-2001		DE 10004802 A1		09-08-2001
US 4651671	A	24-03-1987		KEINE		